

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
“Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова”
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кафедра биохимии и молекулярной биологии
лечебного факультета**

А.А. Терентьев

БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Учебное пособие

Рекомендовано

*Центральным координационным методическим советом
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Москва

2019

УДК 577.1(075.8)
ББК 52.57я73
Т35

Автор:

А.А. Терентьев — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Рецензенты:

А.Г. Мустафин — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии им. акад. В.Н. Ярыгина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

С.П. Сяткин — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Т35 Терентьев, А.А.

Биохимия мышечной ткани: учебное пособие / А.А. Терентьев.
М.: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2019. —
76 с.

ISBN 978–5–88458–426–6

Учебное пособие содержит материалы по биохимии мышечной ткани. Пособие составлено в соответствии с действующими ФГОС по специальностям 31.05.01 "Лечебное дело", 31.05.02 "Педиатрия", 31.05.03 "Стоматология", 33.05.01 "Фармация" и рабочими программами по биохимии для медицинских вузов.

Пособие предназначено для студентов I–III курсов медицинского вуза и врачей, проходящих переподготовку.

УДК 577.1(075.8)

ББК 52.57я73

ISBN 978–5–88458–426–6

© А.А. Терентьев, 2019
© ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, 2019

Автор выражает благодарность за помощь, советы и критические замечания профессорам РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России:

профессору кафедры химии, кандидату химических наук

Ивану Юрьевичу Белавину;

профессору кафедры биохимии и молекулярной биологии,

доктору медицинских наук, профессору

Вадиму Вячеславовичу Давыдову.

Автор также признателен **Вадиму Вячеславовичу Давыдову** за разрешение использовать в данном пособии рисунки из его книги “Основы медицинской биохимии” (Давыдов В.В. Основы медицинской биохимии. М.: Белый ветер, 2017).

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Учебные и воспитательные цели	6
Учебные вопросы по биохимии мышц	8
Биохимия мышц	10
Поперечнополосатая мускулатура	14
Мышечное сокращение	19
Энергетическое обеспечение мышечного сокращения	21
Механизмы энергообеспечения мышечной ткани	24
Изменение метаболизма при мышечной работе	26
Биохимические изменения в мышцах при миодистрофиях и денервации	29
Биохимия миокарда	32
Биохимические основы развития сердечной недостаточности ...	33
Нарушение метаболизма сердечной мышцы при ишемической болезни	35
Современные биомаркеры сердечной недостаточности	37
Маркеры острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности	39
Коррекция сердечной недостаточности	42
Особенности гладких мышц	43
Тесты для контроля	46
Ситуационные задачи	65
Целевые обучающие задания	72

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	—	аденозиндифосфат
АлАТ	—	аланинаминотрансфераза
АМФ	—	аденозинмонофосфат
АсАТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТФ	—	аденозинтрифосфат
ГЦ	—	гомоцистеин
ИМФ	—	инозинмонофосфат
ИДГ	—	изоцитратдегидрогеназа
КГДГ	—	α -кетоглутаратдегидрогеназа
КФК (КК)	—	креатинфосфокиназа (креатинкиназа)
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	—	липопротеины высокой плотности
МДГ	—	малатдегидрогеназа
МГ	—	миоглобин
ПДГ	—	пируватдегидрогеназа
сБСЖК	—	сердечный белок, связывающий жирные кислоты
ТнI	—	тропонин I
ТнС	—	тропонин С
ТнТ	—	тропонин Т
Ф	—	фосфорная кислота (фосфат)
ЦТК	—	цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)
ANP	—	предсердный натрийуретический пептид
BNP	—	мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP	—	N-концевой фрагмент пропептида BNP
ST2	—	маркер сердечной недостаточности

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ

На занятии у студентов формируется представление о биохимии мышечной ткани. Целью занятия является отработка знаний о химическом составе мышечной ткани, белках мышечной ткани, химизме, механизме и регуляции мышечного сокращения, его энергетического обеспечения, об особенностях метаболизма в мышечной ткани при мышечной работе, биохимических нарушениях в мышцах при миодистрофиях и денервации, при синдроме длительного сдавливания, об особенностях гладких мышц. Также рассматриваются особенности биохимии миокарда и биохимические основы развития сердечной недостаточности, влияние окислительного стресса, изменения состава белков миокарда и биохимические изменения при ишемической болезни сердца, современные маркеры сердечной недостаточности, маркеры острого инфаркта миокарда и маркеры прогноза сердечной недостаточности, биохимические основы коррекции сердечной недостаточности.

В процессе занятия у студентов должно появиться понимание механизма мышечного сокращения и его энергообеспечения, биохимических основ развития сердечной недостаточности и ее коррекции. Студенты должны знать, что ряд тяжелых заболеваний мышечного аппарата связан с генетическими нарушениями, а также получить представление о современных биохимических методах диагностики сердечной недостаточности и методах ее профилактики и коррекции.

В результате изучения темы студенты должны иметь представление:

- о лекарственных веществах, применяемых для профилактики и коррекции сердечной недостаточности;
- о биомаркерах, применяемых для диагностики сердечной недостаточности и ее прогноза;
- об особенностях метаболизма в разных типах мышечной ткани.

В результате изучения темы студенты должны знать:

- химический состав мышечной ткани;
- механизм мышечного сокращения и белки, в нем участвующие;
- механизмы регуляции мышечного сокращения;
- механизмы энергетического обеспечения мышечной работы;
- механизмы поддержания постоянства pH в процессе мышечной работы;
- гормональную и метаболическую регуляцию обменных процессов в мышечной ткани.

***В результате изучения темы
студенты должны уметь:***

- определять и прогнозировать сердечную недостаточность и степень ее тяжести по лабораторным данным, представляющим содержание определенных биомаркеров.

***В результате изучения темы
студенты должны иметь навык:***

- работы с результатами биохимических исследований по биомаркерам, применяемым для диагностики сердечно-сосудистой недостаточности.

Лечебный и педиатрический факультет, II курс, дневное отделение. Время: 3 академических часа (+ 2 часа лекции).

Учебно-материальное обеспечение:

1. Наглядные пособия:

а) таблицы

б) схемы:

Биохимия / Под ред. Е.С. Северина. М., 2013-2007.

Березов Т.Т. Биологическая химия. М., 2008.

Биомаркеры в лабораторной диагностике / Под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. М., 2014.

2. Материалы лекций

УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ ПО БИОХИМИИ МЫШЦ

Вопросы для внеаудиторной работы

1. Функции и виды мышечной ткани
 - А. Скелетная мускулатура
 - Б. Сердечная мышца
 - В. Гладкая мышца
2. Основные клетки мышечной ткани
3. Строение мышечного волокна

Вопросы для аудиторной работы

1. Внутриклеточная жидкость — саркоплазма. Химический состав мышечной ткани. Саркоплазматические белки
2. Белки мышц. Строение миофибрилл и белки миофибрилл
3. Строение и свойства миозина. Ферментативная активность миозина
4. Тонкие (актиновые) нити (филаменты), строение, состав
5. Сборка и строение тонкого филамента
6. Особенности, стадии и химизм мышечного сокращения
7. Механизм и регуляция мышечного сокращения, функции субъединиц тропонина
8. Энергетическое обеспечение мышечного сокращения
9. Регуляция сокращения и расслабления мышц
10. Миоглобин, его строение и функции
11. Экстрактивные вещества мышц, азотистые и безазотистые, их характеристика и значение
12. Энергообеспечение мышечной ткани. Общая характеристика
13. Обычные и специальные реакции субстратного фосфорилирования. Креатин и креатинин
14. Миокиназная реакция, ее значение
15. Гликолиз и гликогенолиз в мышечной ткани
16. Аэробные процессы и окислительное фосфорилирование
17. Изменение метаболизма при мышечной работе
18. Особенности метаболизма в мышечной ткани
19. Специализация мышц и наследственная предрасположенность к мышечной работе
20. Биохимические нарушения в мышцах при миодистрофиях и денервации. Синдром длительного сдавления
21. Особенности биохимии миокарда и биохимические основы развития сердечной недостаточности

22. Значение кислорода для миокарда и нарушение метаболизма сердечной мышцы при ишемической болезни
23. Влияние на миокард активных форм кислорода и перекисного окисления липидов
24. Изменение состава белков миокарда и биохимические изменения при ишемической болезни сердца
25. Современные маркеры сердечной недостаточности: гомоцистеин (ГЦ) — независимый фактор риска, ST2 — маркер сердечной недостаточности, натрийуретические пептиды сердца
26. Маркеры острого инфаркта миокарда: миоглобин (МГ), тропонин Т и тропонин I (ТнТ и ТнI), сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), креатинфосфокиназа, изофермент КК-МВ
27. Маркеры прогноза сердечной недостаточности: NT-proBNP (N-концевой фрагмент пропептида BNP), ST2 — маркер сердечной недостаточности
28. Биохимические основы коррекции сердечной недостаточности
29. Особенности гладких мышц
30. Регуляция сократимости и расслабления гладких мышц
31. Глюкозо-лактатный цикл (цикл Кори), его значение при физической работе. Источники молочной кислоты в организме
32. Глюкозо-аланиновый цикл, его значение при физической работе и голодании
33. Биохимические аспекты гиподинамии

БИОХИМИЯ МЫШЦ

Строение мышечной ткани на разных уровнях ее организации представлено на рисунке 1.

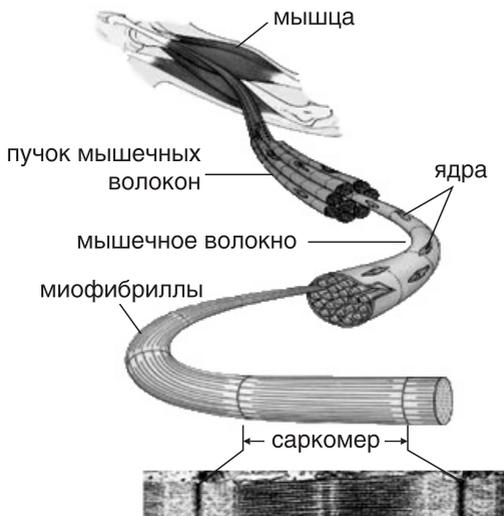


Рис. 1. Строение мышцы (по M.W. King, <https://themedicalbiochemistrypage.org/>).

Функции мышц

1. Передвижение тела в пространстве
2. Перемещение частей тела относительно друг друга
3. Поддержание позы
4. Обеспечение работы сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой, желудочно-кишечной систем
5. Выработка тепла
6. Механическая защита внутренних органов
7. Депо аминокислот, так как содержат много белков
8. Депо воды и солей

Мышечная ткань составляет около 40% от массы тела человека, поэтому биохимические процессы, протекающие в мышцах, оказывают большое влияние на весь организм человека.

Функционирование мышц — механическое движение, в котором химическая энергия превращается в механическую при постоянном давлении и постоянной температуре. Ни один искусственный механизм к этому не способен.

Основные виды мышечной ткани

- Поперечнополосатая
- Сердечная
- Гладкая

Для каждого вида характерны свои мышечные волокна, состоящие из миосимпластов и миосателлитоцитов.

Основные клетки мышечной ткани

Миоциты, или **мышечные клетки** — особый тип клеток, составляющий основную часть мышечной ткани. Миоциты представляют собой длинные, вытянутые клетки, развивающиеся из клеток-предшественников — миобластов. Существует несколько типов миоцитов: миоциты сердечной мышцы (кардиомиоциты), скелетной и гладкой мускулатуры, миоциты радужки. Каждый из этих типов обладает особыми свойствами. Так, кардиомиоциты, помимо прочего, генерируют электрические импульсы, задающие сердечный ритм.

Миосимпласт (характерен для скелетных мышц) состоит из 3 компонентов: ядра (точнее множества ядер), цитоплазмы (саркоплазма) и плазмолеммы (которая покрыта базальной мембраной и называется сарколемма). Почти весь объем цитоплазмы заполнен миофибриллами (рис. 2) — органеллами специального назначения; органеллы общего назначения — эндоплазматическая сеть, митохондрии, комплекс Гольджи, лизосомы, а также ядра смещены на периферию волокна.

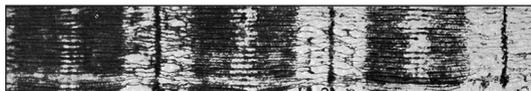


Рис. 2. Электронная микрофотография миофибриллы.

Строение мышечного волокна

Мышечное волокно состоит из клеток, окруженных электровозбудимой мембраной — сарколеммой, которая, как и любая другая мембрана, имеет липопротеиновую природу (толщина бимолекулярного слоя около 10 нм). Сарколемма отгораживает внутреннее содержимое мышечного волокна от межклеточной жидкости. Подобно другим мембранам сарколемма имеет избирательную проницаемость для различных веществ. Через нее не проходят высокомолекулярные вещества (белки, полисахариды и др.), но проходят глюкоза, молочная и пировиноградная кислоты, кетоновые тела, аминокислоты и короткие пептиды.

Перенос через сарколемму имеет активный характер (осуществляется с помощью посредников), что позволяет накапливать внутри клетки некоторые вещества, в том числе ионы, в большей концентрации, чем снаружи. Это приводит к возникновению мембранного потенциала, который в состоянии покоя мышечного волокна равен 90–100 мВ и является необходимым условием возникновения и проведения возбуждения.

Внутриклеточная жидкость — саркоплазма

В саркоплазме локализованы органические вещества, минеральные соли, а также субклеточные частицы: ядра, митохондрии, рибосомы, лизосомы, функция которых заключается в регуляции обмена веществ в мышечном волокне путем воздействия на синтез специфических мышечных белков. Число митохондрий в мышечном волокне очень велико, и располагаются они цепочками вдоль миофибрилл, тесно прилегая к мембранам ретикулума.

Внутри саркоплазмы находится система продольных и поперечных трубочек, мембран, пузырьков — саркоплазматический ретикулум. Толщина мембран саркоплазматического ретикулума около 6 нм. Саркоплазматический ретикулум делит саркоплазму на отдельные отсеки, в которых протекают различные биохимические процессы. Пузырьки и трубочки оплетают каждую миофибриллу. Через трубочки, связанные с наружной клеточной мембраной, возможен прямой обмен веществами между клеточными органеллами и межклеточной жидкостью. Трубочки, в частности Т-трубочки, могут служить и для распространения волны возбуждения от наружной мембраны волокна к внутренним его зонам, к везикулам и цистернам саркоплазматического ретикулума. Мембраны пузырьков, прилегающих к миофибриллам, содержат белки (в частности, кальсеквестрин), связывающие катионы Ca^{2+} .

Химический состав мышечной ткани

- Вода 75–77%
- Белки 20%
- Липиды 1–3%
- Углеводы 0,5–3,0%
- Экстрактивные вещества 1,5–2,0%
- Минеральные соли 1%

Миофибрилярные белки

Миозин: основа толстых нитей

Актин: белок тонких нитей

Тропомиозин: белок тонких нитей

Тропонин: белок тонких нитей

α -Актинин: входит в Z-линию и фиксирует там тонкие нити

β -Актинин: регулирует длину тонких нитей

М-белок: входит в M-линию и фиксирует там толстые нити

С-белок: регулирует длину толстых нитей

Десмин: содержится между Z-линиями соседних миофибрилл, обеспечивая совпадение границ всех их саркомеров

Белки саркоплазмы: миоглобин, ферменты гликолиза, тканевого дыхания, кальмодулин и кальсеквестрин, способные обратимо связываться с ионами кальция

Белки стромы: коллаген и эластин

Мышцы содержат уникальный набор белков, различающихся по функции и содержанию:

1) сократительные: актин, миозин;

2) регуляторные основные: тропомиозин, тропонины (I, C, T);

3) регуляторные минорные: миомезин, креатинкиназа, белки M, C, F, H, I, актинины α , β , γ , филамин, пататропомиозин;

4) белки цитоскелета: тайтин-1, тайтин-2, небулин, винкулин, десмин (скелетин), виментин, синемин, Z-протеин, Z-pin, дистрофин.

Содержание белков

Миофибриллярные (сократительные) — 45%

Саркоплазматические (миоальбумин, глобулины X, миогены, миоглобин, нуклеопротеиды и ферменты) — 35%

В миокарде содержится много АсАТ, АлАТ, ЛДГ1, ЛДГ2, КФК-МВ.

В скелетной мышце содержится много ЛДГ3, ЛДГ4, КФК-ММ

Белки стромы (в основном коллаген и эластин) — 20%

Белки миофибрилл

- Миозин — 54%
- Актин — 25%
- Тропомиозин — 11%
- Тропонин — 10%
- α и β Актинины

ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТАЯ МУСКУЛАТУРА

Саркомер — структурно-функциональная единица поперечно-полосатой мышечной ткани, базовая сократительная единица поперечнополосатых мышц, представляющая собой комплекс нескольких белков, состоящий из трех разных систем волокон. Из саркомеров состоят миофибриллы.

Миофибриллы — органеллы клеток поперечнополосатых мышц, обеспечивающие их сокращение. Служат для сокращений мышечных волокон. Миофибрилла — нитевидная структура, состоящая из саркомеров. Каждый саркомер (рис. 3) имеет длину около 2 мкм и содержит два типа белковых филаментов: **тонкие** миофиламенты состоят из актина, **толстые** филаменты — из миозина. Границы между филаментами (Z-диски) состоят из особых белков, к которым крепятся концы актиновых филаментов.

Миозиновые филаменты (толстые нити) также крепятся к границам саркомера с помощью нитей из белка титина (тайтина). С актиновыми филаментами (тонкие нити) связаны вспомогательные белки — небулин и белки тропонин-тропомиозинового комплекса.

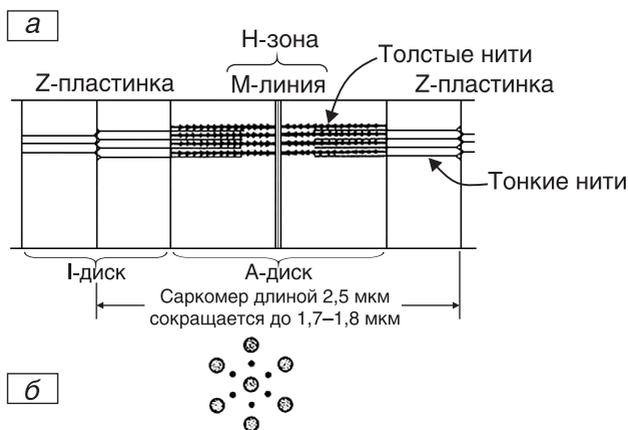


Рис. 3. Схема строения саркомера (а) и его поперечный разрез (б).

У человека толщина миофибрилл составляет 1–2 мкм, а их длина может достигать длины всей клетки (до нескольких сантиметров). Одна клетка содержит обычно несколько десятков миофибрилл, на их долю приходится до 2/3 сухой массы мышечных клеток.

Строение толстого филамента

Толстая нить состоит из молекул белка миозина. Миозин — крупный олигомерный белок молекулярной массой 500 кД, состоит из 6 субъединиц, попарно одинаковых. При гидролизе трипсином миозин (рис. 4) распадается на легкий меромиозин (ЛММ) и тяжелый меромиозин (ТММ).

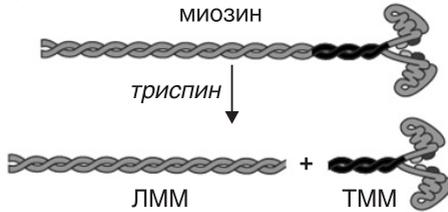


Рис. 4. Расщепление миозина трипсином. ЛММ — легкий меромиозин, ТММ — тяжелый меромиозин.

Тяжелая цепь: на С-конце — альфа-спираль, на N-конце — глобула (головка). При соединении двух тяжелых цепей С-концевыми участками образуется (рис. 5) суперспираль. Две легкие цепи входят в состав глобулы (головки). Стержневой участок суперспирали имеет два отдела, где спирали оголены — эти места открыты для действия протеолитических ферментов и имеют повышенную подвижность.

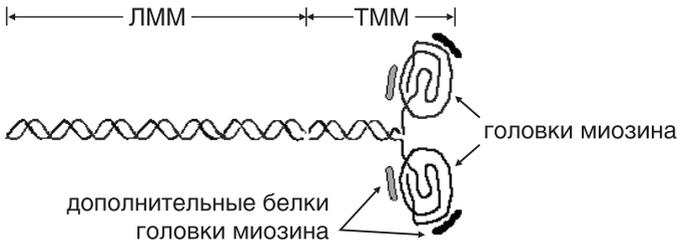


Рис. 5. Схема строения молекулы миозина. ЛММ — легкий меромиозин, ТММ — тяжелый меромиозин.

Свойства миозина

1. В физиологических условиях (оптимальные рН, температура, концентрации солей) молекулы миозина спонтанно взаимодействуют между собой своими стержневыми участками (“конец-в-конец”, “бок-в-бок”) с помощью слабых типов связей. Взаимодействуют только стержни, головки остаются свободными.

2. Молекула миозина обладает ферментативной активностью (АТФазная активность: $\text{АТФ} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{АДФ} + \text{Ф}$). Активные центры расположены на головках миозина.

Стадии ферментативной реакции

I стадия

Сорбция субстрата. В ходе этой стадии АТФ фиксируется на адсорбционном участке активного центра головки миозина.

II стадия

Гидролиз АТФ. Происходит на каталитическом участке активного центра головки. Продукты гидролиза (АДФ и Ф) остаются фиксированными, а выделившаяся энергия аккумулируется в головке. *Примечание:* чистый миозин *in vitro* обладает АТФазной активностью, но она очень низка.

III стадия

Миозин способен взаимодействовать с актином тонких нитей. Присоединение актина к миозину увеличивает АТФазную активность миозина, в результате скорость гидролиза АТФ возрастает в 200 раз. Актин является аллостерическим активатором миозина. Ускоряется именно III стадия катализа. Освобождение продуктов реакции (АДФ и Ф) из активного центра головки миозина. Строение толстого филамента, состоящего из белка миозина, и его взаимодействие с тонким филаментом представлено на рисунке 6.

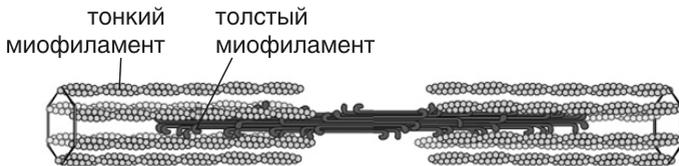


Рис. 6. Строение толстого филамента.

Строение тонкого филамента

В состав тонких нитей входят три белка:

- сократительный белок актин,
- регуляторный белок тропомиозин,
- регуляторный белок тропонин.

Актин — небольшой глобулярный белок, его молекулярная масса 42 кД. G-актин представляет собой глобулу. В физиологических условиях его молекулы способны к спонтанной агрегации с образованием

F-актина (рис. 7). В состав тонкой нити входят две F-актиновые нити (рис. 8), образуется суперспираль (две перекрученные нити). В области Z-линий актин прикрепляется к α -актинину.

Образование фибриллярного актина



где *n — неопределенное большое число молекул и такое же число мономеров в фибриллярном F-актине — $(\text{G-актин})_n$.

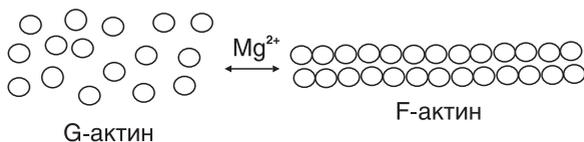


Рис. 7. Схема взаимопревращения G-актина и F-актина.



Рис. 8. Строение F-актина.

Тропомиозин — фибриллярный белок молекулярной массой 70 кД. Имеет вид α -спирали. В тонкой нити на 1 молекулу тропомиозина приходится 7 молекул G-актина. Располагается тропомиозин в желобке между двумя спиралями G-актина. Соединяется тропомиозин “конец-в-конец”, цепочка непрерывная. Молекула тропомиозина закрывает активные центры связывания актина на поверхности глобул актина.

Тропонин — глобулярный белок молекулярной массой 80 кД, имеет 3 субъединицы: тропонин Т, тропонин С и тропонин I. Располагается на тропомиозине с равными промежутками, длина которых равна длине молекулы тропомиозина. Таким образом формируется тонкая нить — тонкий филамент (рис. 9).

Функции субъединиц тропонина

Тропонин Т (ТнТ) — отвечает за связывание тропонина с тропомиозином, через ТнТ конформационные изменения тропонина передаются на тропомиозин.

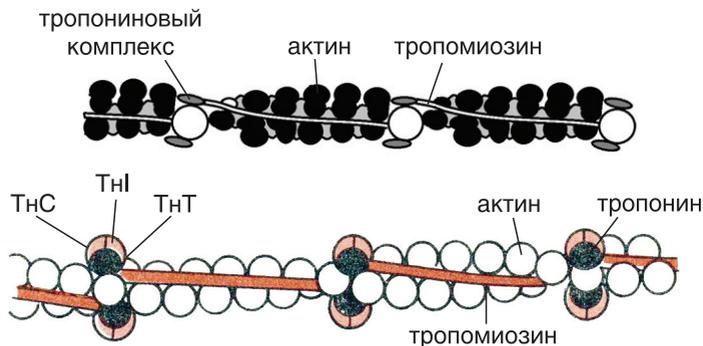


Рис. 9. Строение тонкого миофиламента.

Тропонин С (ТnC) — Ca^{2+} -связывающая субъединица, содержит 4 участка для связывания кальция, по строению похожа на белок кальмодулин.

Тропонин I (ТнI) — ингибиторная субъединица — это ненастоящий ингибитор, он только создает пространственное препятствие, мешающее взаимодействию актина и миозина в момент, когда ТnC не связан с Ca^{2+} .

МЫШЕЧНОЕ СОКРАЩЕНИЕ

Электромеханическое сопряжение — процесс преобразования нервного импульса в мышечное сокращение, следующее за увеличением концентрации Ca^{2+} .

Толстые нити миозина скользят по тонким нитям актина за счет перемещения головок миозина. Если с миозином не связана молекула АТФ, то головка миозина связывается с глобулой фибриллярного актина. Если миозин связывает молекулу АТФ и гидролизует ее до АДФ и фосфата, происходит циклическая серия конформационных изменений, при которых миозин высвобождает одну субъединицу F-актина и связывает следующую за ней. В покоящейся мышце места связывания для миозина на актине замаскированы; когда в цитозоле увеличивается концентрация Ca^{2+} , места связывания миозина (**М**) на актине (**А**) демаскируются, и формируется **актомиозиновый комплекс (МА)**. Взаимодействие актина с миозином основано на действии слабых сил. Если с миозином не связана молекула АТФ, то головка миозина связывается с актином (**МА**). Если миозин связывает АТФ и гидролизует ее до АДФ и фосфата (Ф_n), происходит циклическая серия конформационных изменений (М^*), при которых миозин высвобождает одну субъединицу F-актина и связывает следующую за ней.

Этот шаг состоит из следующих четырех стадий:

1. Молекула миозина связывает АТФ, и актомиозиновый комплекс распадается: $(\text{МА}) + \text{АТФ} \rightarrow (\text{М-АТФ}) + \text{А}$.

2. Молекула АТФ гидролизует: $(\text{М-АТФ}) \rightarrow (\text{М}^* - \text{АДФ} - \text{Ф}_n)$, вызывая конформационные изменения в белке, в результате чего головка миозина поворачивается и меняет свою ориентацию относительно нити актина.

3. Затем между головкой миозина и следующим мономерным звеном актина, расположенным ближе к Z-диску, возникает слабая связь. От миозина отщепляется фосфат: $(\text{М}^* - \text{АДФ} - \text{Ф}_n) + \text{А} \rightarrow (\text{М}^* - \text{АДФ} - \text{А}) + \text{Ф}_n$, образовавшийся при гидролизе АТФ.

4. Это сопровождается новыми конформационными изменениями в молекуле миозина, приводящими к более прочному взаимодействию миозина с актином: $(\text{М}^* - \text{АДФ} - \text{А}) \rightarrow (\text{МА}) + \text{АДФ}$. Головка миозина приходит в исходное состояние, так что в результате “хвост” миозина смещается относительно актина в сторону Z-диска, и происходит освобождение АДФ. В результате каждого такого цикла совершается работа, эквивалентная 3–4 пН (пиконьютон), и толстая нить миозина смещается относительно тонкой нити 5–10 нм. Акто-

миозиновый комплекс существует до тех пор, пока не происходит связывание АТФ. Присоединение АТФ к миозину — это экзергоническая реакция, результатом которой является отход головки миозина от актина (I стадия). То есть АТФ необходим для мышечного расслабления. Химические превращения АТФ при взаимодействии с актомиозиновым комплексом представлены на рисунке 10.

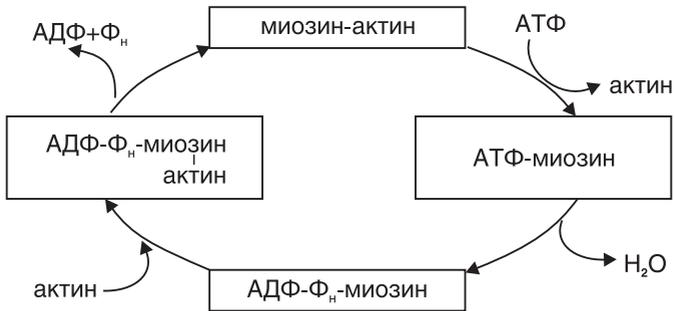


Рис. 10. Цикл АТФ в мышечных волокнах.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Непосредственно мышечное сокращение происходит за счет энергии АТФ, однако запасы АТФ в миоцитах невелики и расходуются в течение 1–2 секунд, в это время включаются резервные источники АТФ: креатинкиназная и аденилаткиназная реакции, использующие креатинфосфат и АДФ.

Непосредственный источник энергии — АТФ



АТФаза миозина

2. Резервные формы энергии: креатинфосфат и АДФ



Креатинкиназа



Аденилаткиназа

Регуляция сокращения мышц

1. Мышечное сокращение начинается с нервного импульса. Под воздействием ацетилхолина развивается возбуждение клеточной мембраны и резко повышается ее проницаемость для Ca^{2+} (рис. 11).

2. Ca^{2+} поступает в цитоплазму мышечной клетки (саркоплазму) из депо-цистерна цитоплазматического ретикулума. Концентрация Ca^{2+} в саркоплазме мгновенно увеличивается в 100 раз (с 10^{-7} до 10^{-5} М).

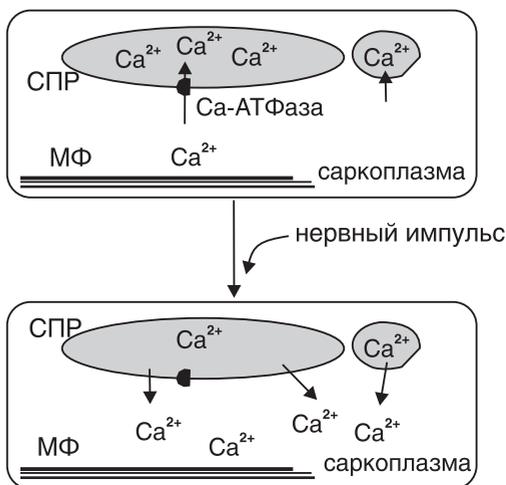


Рис. 11. Изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция под влиянием нервного импульса. МФ — миофибриллы, СПР — саркоплазматический ретикулум.

3. Кальций связывается с ТnC. Это приводит к конформационным изменениям молекулы тропонина, в результате устраняется пространственное препятствие в виде ТnI, в результате конформационных изменений ТnT молекула тропомиозина оттягивается в сторону и открывает на поверхности актина миозинсвязывающие центры. Дальше мышечное сокращение идет по схеме.

Регуляция расслабления мышц

1. Освобождение ТnC от Ca^{2+} . Для этого работает мембранно-связанный фермент Ca^{2+} -зависимая АТФаза, переносящий Ca^{2+} обратно в цистерны против градиента их концентраций. Накоплению ионов кальция в цистернах помогает белок кальсеквестрин. Кальсеквестрин связывает Ca^{2+} в цистернах. Когда мышца готова к сокращению, концентрация Ca^{2+} в цистернах велика.

2. Необходимость АТФ. Если нет АТФ, то не работает Ca^{2+} -зависимая АТФаза. В этих условиях кальций связан с ТnC — вся система находится в активном состоянии, нет распада актомиозинового комплекса — мышца постоянно находится в состоянии сокращения. Такая ситуация наблюдается после смерти человека в состоянии трупного окоченения.

Запасы АТФ в клетке значительны, но их хватает для обеспечения мышечной работы только в течение 0,1 секунды.

Саркоплазматические белки

- Миоглобин
- Миоальбумин
- Глобулин-кси (глобулярные белки)
- Миогеновая фракция (ферменты гликолиза, цикла трикарбоновых кислот — ЦТК), пентозофосфатного цикла)

Миоглобин (МГ) — гемсодержащий белок из 153 фрагментов аминокислот, присутствует в скелетной и сердечной мышце. МГ человека обладает большим сродством к кислороду, чем гемоглобин, и способен связывать до 14% от общего количества кислорода в организме. Среднее содержание МГ: в сердце — около 4 мг на 1 г ткани, в скелетных мышцах — около 0,25 мг на 1 г ткани, в крови — около 100 нг/мл, всего в организме человека около 10 г МГ. Выводится с мочой (около 4 мкг/сут).

Основная функция — транспорт в мышцы от гемоглобина кислорода с поддержанием его оптимального градиента вблизи митохондрий.

Углеводы и липиды мышечной ткани

Основным углеводом является гликоген (0,3–3,0%). Также в мышечной ткани присутствуют гликозаминогликаны, моносахариды глюкоза, фруктоза и т.д.

Из липидов преобладают фосфолипиды и холестерин. Миокард по сравнению с другими мышечными тканями богаче фосфолипидами.

Экстрактивные вещества мышц

Азотистые: адениловая система (АТФ, АДФ, АМФ, ИМФ), креатин, креатинфосфат (~60% небелкового азота), карнозин, анзерин, глутаминовая кислота, глутамин, аланин, мочевая кислота, мочевины.

Безазотистые: гликоген, глюкоза, пируват, лактат, кетоновые тела, холестерин, фосфолипиды.

МЕХАНИЗМЫ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

1. Специальные реакции субстратного фосфорилирования
2. Миокиназная реакция
3. Гликолиз, гликогенолиз
4. Окислительное фосфорилирование

Креатинфосфокиназная реакция. Специальная реакция субстратного фосфорилирования (рис. 12). Это самый быстрый способ ресинтеза АТФ. Запасов креатинфосфата хватает для обеспечения мышечной работы в течение 20 секунд. Максимально эффективен. Не требует присутствия кислорода, не дает побочных нежелательных продуктов, включается мгновенно. Его недостаток — малый резерв субстрата (хватает только на 20 секунд работы). Обратная реакция может протекать в митохондриях с использованием АТФ, образовавшейся в процессе окислительного фосфорилирования. Мембрана митохондрий хорошо проницаема как для креатина, так и для креатинфосфата, а креатинфосфокиназа есть и в саркоплазме, и в межмембранном пространстве митохондрий.

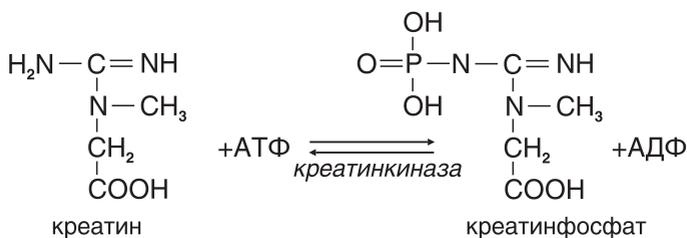


Рис. 12. Креатинкиназная реакция.

Миокиназная реакция. Протекает только в мышечной ткани! $2\text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{АМФ}$. Реакция катализируется миокиназой (аденилаткиназой). Главное значение этой реакции заключается в образовании АМФ — мощного аллостерического активатора ключевых ферментов гликолиза, гликогенолиза, ГДФ-пути (гексозобифосфатный путь: гликолиз, гликогенолиз). Частично АМФ путем дезаминирования превращается в ИМФ, сдвигая миокиназную реакцию в сторону образования АТФ.

Гликолиз, гликогенолиз. Реакции ГДФ-пути не требуют присутствия кислорода (анаэробные процессы). Обладают большим резервом

субстратов. Используется гликоген мышц (до 2% от массы мышцы) и глюкоза крови, полученная из гликогена печени.

Недостатки этого пути:

1. Небольшая эффективность: 3 АТФ на один глюкозный остаток гликогена.

2. Накопление недоокисленных продуктов (лактат).

3. Гликолиз начинается не сразу — только через 10–15 секунд после начала мышечной работы.

Окислительное фосфорилирование

Преимущества этого процесса:

- наиболее энергетически выгодный процесс (синтезируется 30 молекул АТФ при окислении 1 молекулы глюкозы),
- самый большой резерв субстратов: может использоваться глюкоза, гликоген, глицерин, кетоновые тела,
- продукты распада (CO_2 и H_2O) практически безвредны.

Недостаток: требует повышенных количеств кислорода.

В мышцах также активно распадаются разветвленные аминокислоты (Leu, Ile, Val). При голодании мышечные белки служат энергетическим резервом организма. Однако этот процесс не выгоден энергетически и опасен для здоровья. По этой причине катаболизм мышечных белков в норме минимален и усиливается при длительном голодании.

Важную роль в обеспечении мышечной клетки кислородом играет МГ, у которого сродство к кислороду больше, чем у гемоглобина: при парциальном давлении кислорода 30 мм рт. ст. МГ насыщается кислородом на 100%, а гемоглобин — всего на 30%. Поэтому МГ эффективно отнимает у гемоглобина доставляемый им кислород.

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

1. Уменьшение концентрации АТФ смещает равновесие креатинфосфокиназной реакции вправо: используется креатинфосфат. Затем включается гликолиз, системе окислительного фосфорилирования необходима 1 минута для запуска. Это пусковая фаза мышечной работы.

2. В дальнейшем изменения метаболизма зависят от интенсивности мышечной работы:

а) если мышечная работа длительная и небольшой интенсивности, то клетка получает энергию путем окислительного фосфорилирования — это работа в “аэробной зоне”;

б) если мышечная работа субмаксимальной интенсивности, то дополнительно к окислительному фосфорилированию включается гликолиз — это наиболее тяжелая мышечная работа, возникает “кислородная задолженность” — это работа “в смешанной зоне”.

Мышечная работа максимальной интенсивности, но непродолжительная

Механизм окислительного фосфорилирования не успевает включаться. Работа идет исключительно за счет гликолиза. После окончания максимальной нагрузки лактат поступает из крови в печень, где идут реакции глюконеогенеза, или лактат превращается в пируват, который дальше окисляется в митохондриях (гексозодифосфатный путь). Для окисления пирувата нужен кислород, поэтому после мышечной работы максимальной и субмаксимальной интенсивности потребление кислорода мышечными клетками повышено — возвращается кислородная задолженность (долг).

❖ Необходимо вспомнить предшествующий материал: распад гликогена, цикл Кори, глюкозо-аланиновый цикл, аспартат-ИМФ-АТФ.

Механизм дезаминирования в мышцах

Поскольку в мышцах недостаточна активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ), то при интенсивной физической работе функционирует еще один путь непрямого дезаминирования с участием ИМФ и АМФ.

Сначала α -аминокислоты переаминируются с α -кетоглутаратом, образованный при этом глутамат подвергается переаминированию с оксалоацетатом с образованием аспартата, который переносится на

ИМФ, образуя сложное соединение — аденилосукцинат, которое распадается и дает АМФ и фумарат.

При дезаминировании АМФ образуется аммиак, который может использоваться для нейтрализации лактата в мышцах.

Особенности метаболизма мышечной ткани

Мышцы являются главным местом катаболизма аминокислот с разветвленной цепью. Мышечная ткань окисляет лейцин до CO_2 и превращает углеродный скелет аспартата, аспарагина, глутамата, изолейцина и валина в субстраты ЦТК. Способность мышц разрушать аминокислоты с разветвленной цепью при голодании и диабете возрастает в 3–5 раз.

В мышцах выражен катаболизм липидов. Жирные кислоты, кетонные тела в аэробных условиях окисляются в мышцах для получения энергии.

В мышцах преобладает катаболизм углеводов. Глюкоза окисляется в аэробных или анаэробных условиях для синтеза АТФ. Из глюкозы в мышцах образуется аланин. Глюкоза, поступившая из крови и образовавшаяся в глюконеогенезе, запасается в мышцах в форме гликогена (до 1–2% от массы мышцы).

Специализация мышц

Обеспечение энергией у разных мышечных клеток принципиально различается: есть “красные” мышцы и “белые” мышцы.



Красные мышцы — “медленные” оксидативные мышцы. Они имеют хорошее кровоснабжение, много митохондрий, высокую активность ферментов окислительного фосфорилирования. Предназначены для работы в аэробном режиме. Например, такие мышцы служат для поддержания тела в определенном положении (позы, осанка).

Белые мышцы — “быстрые”, гликолитические. В них много гликогена, слабое кровоснабжение, высока активность ферментов гли-

колиза, креатинфосфокиназы, миокиназы. Они обеспечивают работу максимальной мощности, но кратковременную.

У человека нет специализированных мышц, но есть специализированные волокна: в мышцах-разгибателях больше “белых” волокон, в мышцах спины больше “красных” волокон.

Наследственная предрасположенность к мышечной работе

У одних людей больше “быстрых” мышечных волокон — им рекомендуется заниматься видами спорта, в которых мышечная работа максимальной интенсивности, но кратковременная (тяжелая атлетика, бег на короткие дистанции и т.п.). Люди, в мышцах которых больше “красных” (“медленных”) мышечных волокон, добиваются наибольших успехов в тех видах спорта, где необходима длительная мышечная работа средней интенсивности, например, в марафонском беге (дистанция 40 км). Для определения пригодности человека к определенному типу мышечных нагрузок используется пункционная биопсия мышц.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МЫШЦАХ ПРИ МИОДИСТРОФИЯХ И ДЕНЕРВАЦИИ

1. Снижение содержания миофибрилярных белков и увеличение белков стромы и некоторых саркоплазматических белков, в том числе миоальбумина.

2. Снижение концентрации АТФ и креатинфосфата, уменьшение содержания карнозина и анзерина.

3. Изменение липидного состава: уменьшение глицерофосфолипидов и увеличение сфинголипидов и лизофосфатидов.

4. Снижение активности саркоплазматических ферментов и рост активности лизосомальных ферментов.

5. Снижение активности креатинкиназы, снижение способности креатина фосфорилироваться.

Нарушение метаболизма креатина

Для многих форм патологии мышечной ткани характерно нарушение метаболизма креатина и его усиленное выделение с мочой (креатинурия). Креатин синтезируется в организме (рис. 13) в две стадии: сначала в почках из глицина и аргинина под действием трансаминидазы образуется гуанидинацетат, который уже в печени под действием гуанидинацетатметилтрансферазы, переносящей на него метильную группу с аденозилметионина, превращается в креатин. Несмотря на многочисленные исследования и обилие фактического материала, вопрос о причинах креатинурии при заболеваниях мышц окончательно не решен. Принято считать, что креатинурия у больных миопатией является результатом нарушения в скелетной мускулатуре процессов фиксации (удержания) креатина и его фосфорилирования.

При дефосфорилировании креатинфосфата (рис. 14) может образовываться креатинин. Если нарушен процесс синтеза креатинфосфата, то не образуется и креатинин; содержание последнего в моче резко снижается. Необходимо отметить, что некоторое количество креатинина образуется непосредственно из креатина.

В результате креатинурии и нарушения синтеза креатинина резко повышается креатиновый показатель мочи: (количество креатина + количество креатинина) / количество креатинина. В норме этот показатель близок к 1,1.

Синдром длительного сдавления (краш-синдром)

Подобно гемоглобину, МГ высокотоксичен при его нахождении в свободном состоянии в плазме крови: крупные молекулы МГ могут закупоривать каналы почек и приводить к их некрозу; конкурируя с

гемоглином эритроцитов за связывание с кислородом в легких и не выполняя функцию освобождения кислорода в тканях, свободный МГ ухудшает кислородное снабжение тканей и приводит к развитию тканевой гипоксии.

Самоотравление организма свободным МГ и, как следствие, острая почечная недостаточность и тканевая гипоксия — одна из главных причин смерти при тяжелых травмах со сдавливанием или разрывом значительного количества мышечной ткани.

Гипокинезия

Гипокинезия — существенное ограничение двигательной активности. За последние 100 лет двигательная активность у человека уменьшилась примерно в 20 раз.

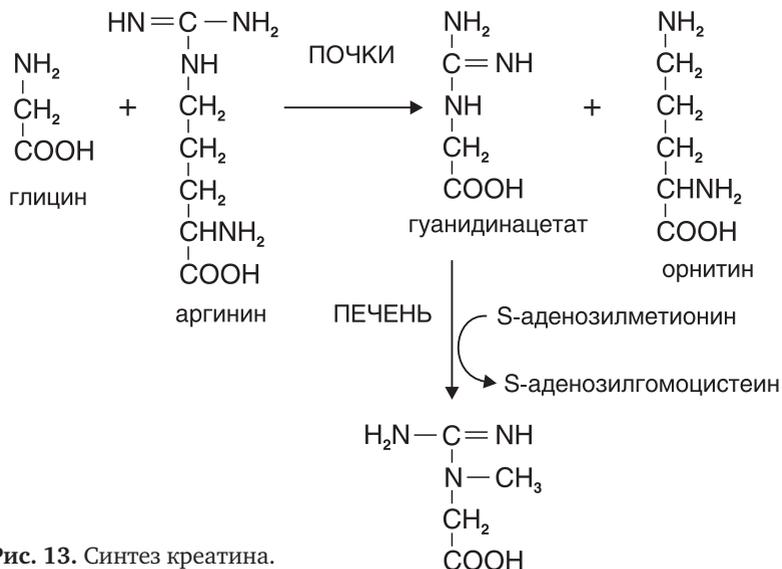


Рис. 13. Синтез креатина.

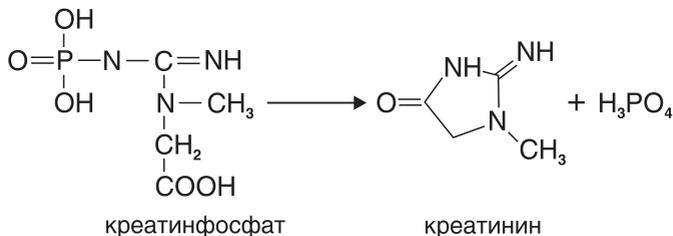


Рис. 14. Образование креатинина.

Резкое снижение двигательной активности отражается на всех органах и ведет к гиподинамическому синдрому. Гиподинамический синдром связан с нарушением/снижением проприоцептивной информации и вызывает стресс, который развивается в два этапа.

Первый этап:

- повышение уровня контринсулярных гормонов: катехоламинов, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов,
- активация протеолиза, липолиза, глюконеогенеза,
- увеличение концентрации жирных кислот в крови,
- разобщение окисления и фосфорилирования,
- усиление катаболических процессов,
- увеличение теплопродукции.

Второй этап — увеличение потребления кислорода:

- гипокинетический кислородный парадокс,
- снижение мышечной массы за счет протеолиза,
- резорбция костной ткани, остеопороз, нарушения минерального обмена из-за снижения физической нагрузки,
- потеря с мочой электролитов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} в связи с уменьшением числа клеток,
- увеличение частоты спонтанных мутаций из-за повышенной генерации активных форм кислорода, связанной с повышением уровня NADH.

Гипокинетический синдром — диссипативный (связанный с рассеиванием энергии) процесс, вызывающий распад структуры и превращающий ее в тепло, рассеивающееся в окружающей среде.

БИОХИМИЯ МИОКАРДА

Особенности биохимии миокарда

- Аэробная ткань (потребляет 7–20% всего кислорода)
- Преобладают аэробные изоферменты:
 - ЛДГ1 и ЛДГ2
 - КФК2 (МВ-изоформа)
- Высокая скорость ЦТК, бета-окисления жирных кислот, очень низкая — анаэробного гликолиза
- Энергосубстраты: жирные кислоты, глюкоза, лактат, кетоновые тела
- Особенно активно из крови миокард извлекает ненасыщенные жирные кислоты — олеиновую кислоту
- Интенсивный метаболизм аминокислот, с высокой активностью АлАТ, АсАТ
- Саркоплазматический ретикулум развит хорошо, однако Ca^{2+} поступает из внеклеточной среды
- На сарколемме высокая активность АТФаз

Миокард в норме в качестве субстратов для синтеза АТФ использует жирные кислоты (65–70%), глюкозу (15–20%) и молочную кислоту (10–15%). Роль аминокислот, кетоновых тел и пирувата в энергообеспечении миокарда сравнительно невелика.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Нарушение энергетического метаболизма
- Дефицит O_2 (ишемия, гипоксия, аноксия)
- Несоответствие нагрузки функциональной возможности миокарда
- Дефицит субстратов (глюкозы, жирных кислот, кетоновых тел, лактата, пирувата и др.)
- В саркоплазме накапливается Ca^{2+}
- Митохондрии аккумулируют значительную часть Ca^{2+} , образуются гидроксипатит и нерастворимые соли АТФ
- Разобщение дыхания и фосфорилирования

Последовательность развития сердечной недостаточности:

- Слабая мышечная стенка растягивается (дилатация)
- Повышается синтез коллагена, рубцевание миокарда препятствует дилатации, снижается эластичность
- Ca^{2+} ↑ анаэробный гликолиз ↑ образование волокон белого типа, гипертрофия миокарда, усиление биосинтеза мышечных белков
- Ca^{2+} активирует процессы перекисного окисления (↑NADH).

Биохимические нарушения при развитии сердечной недостаточности

1. Нарушения ионного транспорта, прежде всего кальциевого, а также калий-натриевого.
2. Нарушения энергетического обеспечения сократительной функции миокарда, поскольку сократительная деятельность сердечной мышцы связана со скоростью поглощения миокардом кислорода.
3. Гипоксия. При отсутствии механической деятельности (в состоянии покоя) миокард поглощает O_2 в количестве около 30 мкл/мин/г, а в условиях максимальной нагрузки потребление его возрастает до 300 мкл/мин/г. Это свидетельствует о том, что основная часть энергии в кардиомиоцитах производится в процессе биологического окисления.
4. Нарушение продукции макроэнергетических веществ, обеспечивающих энергетическую потребность миокарда при его сокращении.

Значение кислорода для миокарда

При физической нагрузке потребление кислорода миокардом может возрасти почти в 10 раз. Кислород во многом определяет экспрессию генов в миокарде. В ходе метаболизма миокард использует различные источники энергии: жирные кислоты, глюкозу, лактат, кетоновые тела, аминокислоты с окислением их в аэробных условиях. Кроме того, кислород участвует в образовании NO, который играет важную роль в формировании сосудистого тонуса, сократительной способности миокарда.

При недостатке кислорода катаболизм глюкозы заканчивается на образовании молочной кислоты, при этом образуется гораздо меньше АТФ, чем необходимо для обеспечения потребностей миокарда. Кроме того, молочная кислота проявляет токсичность по отношению к сердечной мышце.

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Ишемизированный миокард характеризуется сниженным окислительным фосфорилированием и повышенным анаэробным обменом с нарастанием внутриклеточного ацидоза, который ингибирует фосфофруктокиназу.

Содержание АТФ и креатинфосфата в клетке резко снижается в результате нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях. Одно из первых проявлений этого состояния — нарушение мембранной проницаемости. Нарушение целостности мембран приводит к выходу из клетки ионов, в том числе ионов калия, а также ферментов. Дефицит энергетических ресурсов и нарушение ионного состава, существенные изменения различных мембранных “резервуаров”, обеспечивающих контроль за уровнем внутриклеточного кальция, обуславливают торможение функциональной активности мышечных клеток и их постепенную гибель.

Влияние на миокард активных форм кислорода

Активные формы кислорода образуются при недостаточной антиоксидантной защите за счет функционирования циклооксигеназ, липооксигеназ, индуцибельной NO-синтазы, цитохрома P450, тканевого дыхания, реакций с участием ионов железа и под влиянием ангиотензина II, активирующего NADP(H)-оксидазу и синтез супероксидного радикала.

Активные формы кислорода активируют с помощью тирозинкиназ MAP-киназы, что приводит к гипертрофии миокарда, апоптозу кардиомиоцитов и фосфорилированию ТnT, с уменьшением чувствительности миофиламентов к Ca^{2+} и сократительности миокарда. NO, взаимодействуя с супероксидным радикалом, преобразуется в $ONOO^-$, который стимулирует перекисное окисление липидов с перестройкой функций ионных каналов и ионных насосов, уменьшая поступление Ca^{2+} в клетку.

Изменение состава белков миокарда при ишемии

При ишемии выявляются изменения фракционного состава белков миокарда (резкое снижение содержания фибриллярных белков и накопление белков стромы). Нарушение обмена углеводов, белков и липидов (свободные жирные кислоты не окисляются, а преимущественно включаются в триглицериды) при инфаркте миокарда находит отражение в жировой инфильтрации сердечной мышцы.

Размер повреждения миокарда при возникновении ишемии, снижение активности ферментов в сердечной мышце и повышение активности соответствующих ферментов в сыворотке крови (например, креатинкиназы) в значительной мере коррелируют друг с другом. В диагностике инфаркта миокарда определение активности креатинкиназы, АсАТ и ЛДГ в сыворотке крови — наиболее чувствительные традиционные тесты. Повышение активности указанных ферментов, особенно креатинкиназы, является постоянным и наиболее высоким. Важно также исследование в сыворотке крови изоферментных спектров креатинкиназы (повышение активности изофермента MB) и ЛДГ (увеличение активности изоферментов ЛДГ1 и ЛДГ2).

Биохимические изменения при ишемической болезни сердца

- Гипоксия: снижение количества гликогена и глюкозы и накопление лактата, неокисленных жирных кислот, ацидоз
- Активация свободнорадикального окисления и накопление токсичных продуктов перекисного окисления липидов
- Снижение активности ферментов аэробного дыхания, синтеза клеточных структур, транспорта субстратов обмена веществ и катионов
- Перестройка изоферментного спектра
- Изменение ионного равновесия
- Воспалительная реакция
- Уменьшение электрической активности миокарда
- Нарушение “энергоснабжения”
- Повреждение клеток, субклеточных частиц, мембран
- Снижение сократительной функции сердца
- Нарушение кровообращения в органах, тканях

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Гомоцистеин (ГЦ) — независимый фактор риска
- ST2 — маркер сердечной недостаточности
- Натрийуретические пептиды сердца

Гомоцистеин

Независимый фактор риска заболеваний коронарных, церебральных и периферических артерий.

Гипергомоцистеинемия повышает риск развития атеросклероза и тромбоза артерий независимо от традиционных факторов риска и служит прогностическим маркером летального исхода. Умеренное повышение (> 15 мкмоль/л) содержания ГЦ в плазме крови связано с ранним развитием окклюзионных заболеваний сосудов, нервно-психических заболеваний, осложнений беременности, возникновением дефектов нервной трубки и других врожденных аномалий плода.

Главные факторы, определяющие содержание ГЦ в крови (норма 5–15 мкмоль/л), — активность ферментов, обеспечивающих его метаболизм, нормальное потребление витаминов В6, В9, В12 и функциональное состояние почек, обеспечивающих выведение ГЦ из организма.

Маркер сердечной недостаточности ST2

ST2 (Grows STimulation expressed gene 2, также известный как IL1RL1) — член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1). Белок ST2 имеет 4 изоформы, две из них напрямую вовлечены в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: растворимая форма (sST2) и мембранно-связанная форма рецептора (ST2L). Лигандом ST2 является цитокин IL-33. Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание IL-33 с ST2L, что запускает кардиозащитный сигнальный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и сердечной недостаточности. Растворимый ST2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33, конкурируя за него с мембранным ST2L.

Повышенная концентрация циркулирующего в крови sST2 указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов, госпитализации и даже смерти не только для пациентов с сердечной недостаточностью, но также и для больных другими формами сердечно-сосудистых заболеваний и в популяции в целом. Средняя нормальная концентрация sST2 — 18 нг/мл, концентрация выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска. Чаще всего,

говоря о концентрации sST2 в крови, используют обозначение ST2, подразумевая, что он уже солибилизован.

Натрийуретические пептиды сердца

К настоящему времени идентифицированы два пептида, синтезируемых миокардом в результате его напряжения и поступающих в кровотоки, — ANP (предсердный натрийуретический пептид) и BNP мозговой натрийуретический пептид, впервые выделенный из мозга свиньи). Эти пептиды — ключевые регуляторы солевого гомеостаза и экскреции воды и Na, они важны для поддержания давления крови. BNP синтезируется в желудочках миокарда в результате вентрикулярной перегрузки, высвобождается из сердца в ответ на растяжение миокарда и повышение давления. Он служит более показательным маркером желудочковой дисфункции. Его содержание в крови повышается в прямой зависимости от степени сердечной недостаточности. С другой стороны, нормальная концентрация BNP исключает сердечную дисфункцию у пациентов с одышкой. BNP — важный сывороточный маркер, используемый для оценки степени тяжести, стадии сердечной недостаточности, независимый от возраста, пола и функций почек, с 2003 г. является “золотым стандартом” для использования в клинической практике.

МАРКЕРЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. Миоглобин
2. Тропонин Т и тропонин I (ТнТ, ТнI), их изоформы, специфичные для сердечной мышцы, — сТнТ, сТнI
3. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК)
4. Креатинфосфокиназа, изофермент МВ (КК-МВ)
5. NT-proBNP (N-концевой фрагмент пропептида BNP)
6. ST2 — маркер сердечной недостаточности

Наиболее высокоспецифичны для острого инфаркта миокарда — тропонины и КК-МВ.

Время первого повышения маркеров при остром инфаркте миокарда: для миоглобина и сБСЖК — 1–3 часа, для КК-МВ и сТнТ — 3–4 часа, для сТнI — 4–6 часов.

Миоглобин при остром инфаркте миокарда

Миоглобин — одно из ключевых соединений, определяющих интенсивность окислительного метаболизма в скелетной мышце и особенно в миокарде. Этот белок выступает как депо кислорода в мышцах: депонирование происходит в период покоя, расход — в момент сокращения. Емкость этого депо невелика — при ишемии миокарда адекватное снабжение мышцы кислородом осуществляется лишь в течение 15–20 секунд. Миоглобин локализуется в различных участках миоцитов. Благодаря мобильности, малой массе МГ быстро выходит из миоцита при его повреждении, попадает в кровь, а затем в мочу. В норме уровень МГ в крови не более 100 нг/мл, в моче не более 4 нг/мл.

При остром инфаркте миокарда наблюдается повышение МГ в крови через 2–4 часа после появления боли, степень повышения зависит от площади поражения. Является самым “короткоживущим” маркером инфаркта — быстро выводится с мочой, примерно за 24 часа. Повторное нарастание уровня МГ говорит о новых очагах некроза.

Тропонин Т и I при остром инфаркте миокарда

В кардиомиоцитах, как и в скелетной мышце, содержатся тропонины — ТнI, ТнТ, ТнС в соотношении 1:1:1 — в составе тропонинового комплекса, связанного с белком тропомиозином. Все три тропонина участвуют в кальцийзависимой регуляции акта сокращения—расслабления. ТнI и ТнТ существуют в 3 изоформах, уникальных по структуре для каждого типа поперечнополосатых мышц (быстрых, медленных и сердечных). Молекулярная масса сТнI — 24 кД.

В диагностике острого инфаркта миокарда используют сердечные изоформы — сТнИ и сТнТ, выявляя их в крови методом иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител. Оба маркера могут быть обнаружены через 3–6 часов после начала боли в груди, достигая пикового уровня в течение 12–36 часов. Повышенная концентрация сердечных тропонинов может наблюдаться более недели после начала инфаркта. Считаются наиболее специфическими маркерами острого инфаркта миокарда.

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК, Н-FABP)

Диапазон концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови колеблется от 100 мкМ до 1 мМ, возрастая в ночное время, когда они используются почти всеми органами и тканями. Единственная ткань, нуждающаяся в СЖК постоянно — миокард. Поглощение СЖК кардиомиоцитами происходит путем активного транспорта с помощью переносчика — сБСЖК, связанного с цитоплазматической мембраной кардиомиоцитов. Другим важным транспортным белком миокарда, переносящим СЖК, является транслоказа жирных кислот — CD36, переносящая СЖК с плазматической мембраны кардиомиоцитов на внешнюю мембрану митохондрий для их дальнейшей утилизации.

Как и МГ, сБСЖК присутствует как в сердечной, так и в скелетных мышцах, имея низкую молекулярную массу (около 15 кД), обладает сходной кинетикой освобождения в кровь, но гораздо более специфичен из-за очень высокого содержания в миокарде.

Креатинфосфокиназа, изофермент КК-МВ

Креатинфосфокиназа (КФК) или креатинкиназа (КК) — фермент (85 кД) представлен 4 изоформами: КК-ММ (скелетные мышцы), КК-ВВ (мозг, гладкие мышцы, легкие), КК-МВ (сердце), мт-КК (митохондрии разных тканей). Активность мт-КК в миокарде составляет 50–60% от общей активности фермента, в то время как в скелетных мышцах — 2,5–6,0%. Большая часть ее активности присутствует в цитоплазме.

При остром инфаркте миокарда наиболее важно определять КК-МВ, специфичную для сердечной мышцы. Ее активность повышается через 4–6 часов после повреждения миокарда, достигая пика через 12–24 часа, и возвращается к исходному уровню через 48–72 часа. Изоформа КК-МВ гораздо специфичней при повреждении миокарда, чем общая активность креатинкиназы в сыворотке.

Аминотерминальный фрагмент BNP (NT-proBNP)

Пропептид BNP секретируется миоцитами желудочков сердца в ответ на напряжение миокарда при повышении давления или объема крови в левом желудочке и при механическом растяжении предсердий. Синтезируется в виде прогормона proBNP и секретируется в кровь в виде гормона BNP и физиологически неактивного N-терминального пептида NT-proBNP, который более устойчиво сохраняется в крови и более корректно отражает уровень синтеза BNP.

Уровень NT-proBNP коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности, эффективностью лечения и важен для прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью и пороком сердца. В норме его содержание не превышает 100 пг/мл у мужчин и 150 пг/мл у женщин.

Основные эффекты BNP направлены на уменьшение нагрузки на миокард: усиление диуреза, увеличение экскреции Na и снижение артериального давления через стимуляцию вазодилатации.

Маркер прогноза сердечной недостаточности ST2

Растворимая форма ST2 (sST2) фактически является токсичным для миокарда белком, так как блокирует кардиопротективный эффект IL-33, вырабатываемого при повреждении миокарда и через взаимодействие с мембранно-связанной формой ST2 (ST2L) на мембране кардиомиоцитов препятствующего развитию фиброза и гипертрофии миокарда. В клинике определяется растворимая форма — sST2. Уровень sST2 (18 нг/мл) тесно связан с тяжестью сердечной недостаточности. Повышенные уровни могут быть связаны с сахарным диабетом и гипертонией. Одно из преимуществ теста — возможность выявить сердечную недостаточность у больных на бессимптомной стадии. Повышенный уровень sST2 (> 35 нг/мл) — предшественник осложнений сердечной недостаточности с последующей возможной летальностью.

Предполагается, что ST2 может оказаться информативней NT-proBNP.

КОРРЕКЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. Аэрация миокарда, нормализация кровообращения
2. Нормализация ионного и энергетического баланса:
 - препараты K^+ (печеный картофель, изюм, урюк и т.п.)
 - инъекции препаратов глюкозы, инсулина и K^+ -содержащие препараты
3. Сердечные гликозиды (из наперстянки, ландыша, строфанта Комбе) — дигитоксин, дигоксин, дигонин, конваллятоксин, строфантин-К, коргликон (смесь разных сердечных гликозидов). Высокоспецифичные ингибиторы Na^+ / K^+ -АТФазы
4. Применение ингибиторов кальциевых каналов и антагонистов Ca^{2+}

Биохимические основы коррекции сердечной недостаточности

Препараты, увеличивающие уровень АТФ в миокарде

- Рибоксин (инозин)
- Аспаркам, панангин (Gly, Asp, K^+ , Mg^{2+})
- Инозин → ИМФ (+ Asp) → Аденилосукцинат → АМФ → АДФ → АТФ
- L-Карнитин (Элькар®). Осуществляет транспорт жирных кислот в митохондрии
- Антиоксиданты (комплекс витаминов С, А, Е)

Бетаин (триметилглицин) — донор метильных групп: необходим для синтеза холина в печени (нормализация липопротеидного обмена), синтеза креатина (оптимизация энергообеспечения), синтеза карнитина (обмен жирных кислот), обезвреживания ГЦ путем превращения его в метионин.

В условиях гипоксии миокард поглощает триглицериды из липопротеинов, при этом они не используются, а накапливаются, приводя к ожирению миокарда, поэтому назначают безжировую диету, повышая уровень ЛПВП в крови.

ОСОБЕННОСТИ ГЛАДКИХ МЫШЦ

- Существенно отличаются по химическому составу от поперечнополосатых: у них более низкое содержание контрактальных белков — актомиозина, макроэргических соединений, дипептидов и др.
- Для них характерно медленное сокращение, способность долго находиться в состоянии сокращения, затрачивая сравнительно мало энергии и не подвергаясь утомлению.
- Важным свойством гладкой мышцы является ее большая пластичность, т.е. способность сохранять приданную растяжением длину без изменения напряжения.
- Специально приспособлены для того, чтобы поддерживать длительное напряжение, затрачивая на это в 5–10 раз меньше АТФ, чем понадобилось бы для выполнения той же задачи скелетной мышце, а если оценивать по потреблению O_2 , то в 100–500 раз меньше.

Гладкие мышцы состоят из гораздо более мелких волокон, диаметром обычно от 1 до 5 мкм и длиной лишь 20–500 мкм. Волокна скелетных мышц примерно в 30 раз больше в диаметре и в сотни раз длиннее. Многие из основных принципов сокращения применимы как к скелетным, так и к гладким мышцам. Особенно важно, что, по сути, и в скелетных, и в гладких мышцах сокращение вызывают одни и те же силы притяжения между миозиновыми и актиновыми нитями, но внутренняя анатомическая структура гладкомышечных волокон иная.

Пушковой механизм в сокращении гладких мышц — повышение $[Ca^{2+}]$ в клетке. Основной путь поступления ионов кальция — кальциевые каналы плазматической мембраны. Ca^{2+} связывается с **кальмодулином**, активирует **киназу легких цепей миозина**. Фосфорилирование легких цепей миозина вызывает сокращение.

Процесс сокращения в гладких мышцах происходит значительно медленнее. В гладких мышцах потеря тропонина не приводит к утрате сократительной способности, она продолжает регулироваться уровнем цитозольного кальция.

Главная роль принадлежит белку, связывающему Ca^{2+} /кальмодулин, который получил название **кальдесмон**. Увеличение уровня цитозольного кальция приводит к повышенному его связыванию с кальмодулином, комплекс кальция с кальмодулином связывает калдесмон (рис. 15). Одновременно наблюдается изменение местополо-

жения тропомиозина в спиральной бороздке F-актина и активация актомиозиновой АТФазы.

Когда количество кальция уменьшается, его комплекс с кальмодулином диссоциирует; кальдесмон отщепляется от этого комплекса и соединяется с тонкими нитями. Соответственно, ингибируется активность актомиозиновой АТФазы.

Другой отличительной особенностью гладких мышц является наличие в составе миозина уникальной короткоцепочечной полипептидной цепи, получившей название “**легкая цепь Р**”. Эта субъединица может находиться в фосфорилированном и дефосфорилированном состоянии. Присоединение к ней остатка фосфорной кислоты катализирует специальный фермент — киназа легкой цепи миозина (КЛЦМ), которая также зависит от комплекса Ca^{2+} /кальмодулин. В отсутствие этого комплекса гладкие мышцы неподвижны, киназа неактивна, а легкие Р-цепи нефосфорилированы.

Повышение концентрации этого комплекса приводит к активации КЛЦМ, соответственно, к фосфорилированию легких Р-цепей и сокращению.

Увеличение концентрации Ca^{2+} до 10^{-5} М вызывает образование комплекса кальция с кальмодулином (СаКМ), который активирует тонкие нити за счет связывания кальдесмона и освобождает места связывания миозина на тонких нитях. Комплекс СаКМ также связывает и активирует КЛЦМ. Активная киназа катализирует фосфорилирование легкой Р-цепи миозина, в результате активируется актомиозиновая АТФазная активность головок миозина. Связывание адреналина с адренорецепторами увеличивает количество цАМФ и, следовательно, активность зависимой от цАМФ протеинкиназы. В результате снижается сродство КЛЦМ к СаКМ, тем самым регулируется сила сокращений, вызванных увеличенным уровнем цитозольного кальция.

Регуляция сократимости гладких мышц

Ионы кальция регулируют сократимость гладкой мышцы. При повышении концентрации до 10 мкМ четыре иона кальция связываются с кальмодулином и активируют миозинкиназу, образуя комплекс 4Са-кальмодулин-миокиназа и запуская через фосфорилирование легких цепей миозина процесс мышечного сокращения. Снижение концентрации ионов кальция ниже 0,1 мкМ (10^{-7} М) приводит к диссоциации 4Са-КМ комплекса, освобождению и инактивации миозинкиназы, дефосфорилированию под действием фосфатазы легких цепей миозина — начинается процесс расслабления.

Расслабление гладких мышц сосудов NO

1. Ацетилхолин действует на мембранные рецепторы эндотелия через инозитолтрифосфатный механизм, повышает концентрацию ионов Ca, активируя NO-синтазу.

2. NO-синтаза производит 5-электронное окисление аргинина с образованием цитрулина и NO.

3. NO диффундирует в миоциты гладких мышц сосудистой стенки, активируя в них гуанилатциклазу.

4. Гуанилатциклаза синтезирует цГМФ, активирующий систему протеинкиназ, запускающих, в свою очередь, процесс расслабления гладких мышц.

На этом механизме основано действие нитроглицерина и других нитросодержащих сосудорасширяющих препаратов.

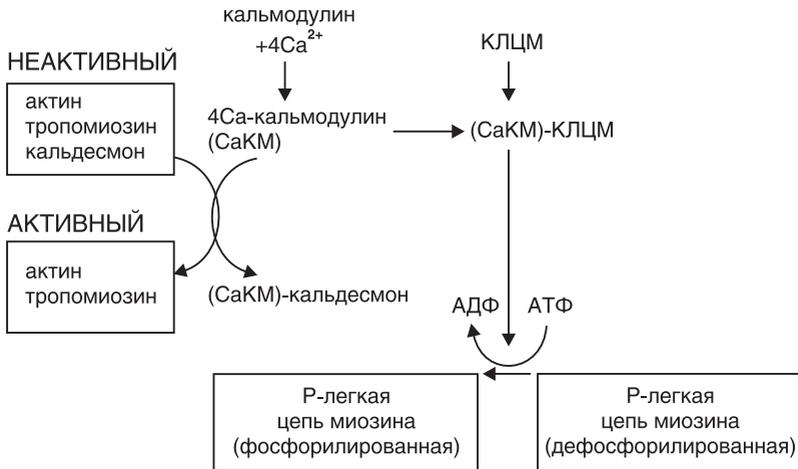


Рис. 15. Регуляция сокращения гладкой мышцы. КЛЦМ — киназа легкой цепи миозина.

ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ

1. Из углеводов основным энергетическим веществом в мышцах является:
 - а) фруктоза
 - б) глюкоза**
 - в) рибоза
 - г) галактоза
 - д) манноза
2. Преимуществом глюкозы как энергетического материала по сравнению с жирами является:
 - а) возможность окисляться без участия кислорода**
 - б) при окислении давать больше энергии АТФ
 - в) легкое растворение в плазме крови
 - г) более короткая цепочка реакций окисления
 - д) особенности транспорта в клетку
3. Особенностью гексокиназы мышц является:
 - а) низкое сродство к глюкозе
 - б) ингибирование глюкозо-6-фосфатом
 - в) высокое сродство к глюкозе**
 - г) фосфорилирование других гексоз
 - д) фосфорилирование белков
4. В отличие от печени мышца способна синтезировать гликоген при нормальных концентрациях глюкозы крови, так как:
 - а) гексокиназа мышц обладает низким сродством к глюкозе
 - б) гексокиназа мышц обладает высоким сродством к глюкозе**
 - в) при таких концентрациях активируется распад гликогена
 - г) при таких концентрациях инсулин на мышцы не действует
 - д) при таких концентрациях ингибируется гликогенфосфоорилаза
5. Распад гликогена в мышечной ткани ускоряется при воздействии гормона:
 - а) адреналина**
 - б) глюкагона
 - в) инсулина
 - г) кальцитонина
 - д) эстрогенов

6. Распад гликогена в мышцах происходит:
- а) **во время физической работы**
 - б) после приема пищи
 - в) при длительном голодании
 - г) после физической работы
 - д) во время сна
7. Воздействие адреналина на мышечную ткань приводит к:
- а) ускорению гликогенолиза
 - б) **быстрому гликогенолизу**
 - в) синтезу глюкозы
 - г) активации пентозофосфатного пути
 - д) поступлению глюкозы в миоциты
8. Болезнь Мак-Арделя — это дефект:
- а) **мышечной гликогенфосфорилазы**
 - б) лизосомальной глюкозидазы
 - в) печеночной гликогенфосфорилазы
 - г) глюкозо-6-фосфатазы печени
 - д) глюкозо-1-фосфатуридилтрансферазы
9. При физической нагрузке стабильность концентрации глюкозы в крови поддерживает:
- а) гликогеногенез в мышцах
 - б) гликогенолиз в мышцах
 - в) гликогеногенез в печени
 - г) **гликогенолиз в печени**
 - д) реабсорбция глюкозы в почках
10. Производство молочной кислоты в мышечной клетке наиболее интенсивно возрастает:
- а) при беге трусцой
 - б) **при мощной длительной силовой работе**
 - в) при восстановлении после работы
 - г) при усилении кровообращения в мышце
 - д) во время сна
11. При длительном голодании (несколько суток) распад мышечных белков и синтез глюкозы из аминокислот стимулируется гормоном:
- а) инсулином
 - б) адреналином
 - в) **кортизолом**
 - г) глюкагоном
 - д) прогестероном

12. В глюкозо-аланиновом цикле имеется реакция, катализируемая:
- а) ЛДГ
 - б) АсАТ
 - в) пируватдегидрогеназой
 - г) **фруктозо-1,6-дифосфатазой**
 - д) глюкокиназой
13. Усиление секреции глюкагона при мышечной работе может произойти в случае:
- а) недостаточности кислорода в мышце
 - б) повышенного эмоционального фона
 - в) **возникшей гипогликемии**
 - г) приема тонизирующих средств
 - д) после приема пищи
14. Нормогликемия при длительной физической работе поддерживается за счет:
- а) адреналина
 - б) **глюкагона**
 - в) инсулина
 - г) кортизола
 - д) эстрадиола
15. В глюкозо-аланиновом цикле имеется реакция, катализируемая:
- а) изоцитратдегидрогеназой
 - б) АсАТ
 - в) пируватдегидрогеназой
 - г) **глюкозо-6-фосфатазой**
 - д) глюкокиназой
16. Цикл Кори необходим для:
- а) **превращения молочной кислоты в глюкозу**
 - б) синтеза рибозы
 - в) получения дезоксирибозы
 - г) образования аланина
 - д) синтеза жиров
17. В глюкозо-аланиновом цикле имеется реакция, катализируемая:
- а) гликогенсинтазой
 - б) АсАТ
 - в) пируватдегидрогеназой
 - г) **пируваткарбокскиназой**
 - д) глюкокиназой

18. В глюкозо-аланиновом цикле имеется реакция, катализируемая:
- а) пируватдегидрогеназой
 - б) АсАТ
 - в) пируватдекарбоксилазой
 - г) **пируваткарбоксилазой**
 - д) цитратсинтазой
19. В цикле Кори имеется реакция, катализируемая:
- а) **лактатдегидрогеназой**
 - б) пируватдегидрогеназой
 - в) глутаматдегидрогеназой
 - г) сукцинатдегидрогеназой
 - д) аденилаткиназой
20. Энергетическая ценность цикла Кори на молекулу глюкозы:
- а) выработка 6 АТФ
 - б) **затрата 4 АТФ**
 - в) выработка 4 АТФ
 - г) выработка 2 АТФ
 - д) затрата 2 АТФ
21. В миокарде фермент лактатдегидрогеназа представлен преимущественно:
- а) **ЛДГ1**
 - б) ЛДГ2
 - в) ЛДГ3
 - г) ЛДГ4
 - д) ЛДГ5
22. Взаимосвязь метаболизма работающей мышцы и печени осуществляется:
- а) за счет синтеза эстрогенов
 - б) за счет синтеза андрогенов
 - в) **за счет глюкозо-аланинового цикла**
 - г) за счет цикла трикарбоновых кислот
 - д) путем глицерофосфатного челночного механизма
23. Взаимосвязь метаболизма работающей мышцы и печени осуществляется:
- а) за счет орнитинового цикла
 - б) путем малат-аспартат челночного механизма
 - в) за счет синтеза минералокортикоидов
 - г) **за счет глюкозо-лактатного цикла**
 - д) путем синтеза антидиуретического гормона

24. Утилизация в мышечной ткани жирных кислот происходит путем:
- а) восстановления
 - б) альфа-окисления
 - в) бета-окисления**
 - г) омега-окисления
 - д) декарбоксилирования
25. Болезнь Помпе (мышечная форма) — это дефект:
- а) мышечной гликогенфосфорилазы
 - б) мышечной кислой α -1,4-лизосомальной глюкозидазы**
 - в) печеночной гликогенфосфорилазы
 - г) глюкозо-6-фосфатазы
 - д) глюкозо-1-фосфатуридилтрансферазы
26. Болезнь Таруи (гликогеноз VII типа) связана с дефектом:
- а) миофосфофруктокиназы**
 - б) мышечной гликогенфосфорилазы
 - в) мышечной кислой α -1,4-лизосомальной глюкозидазы
 - г) глюкозо-6-фосфатазы
 - д) глюкозо-1-фосфатуридилтрансферазы
27. Укажите верное утверждение, характерное для миокарда:
- а) при физической нагрузке относительный вклад свободных высших жирных кислот в энергетику уменьшается, а доля лактата возрастает**
 - б) при физической нагрузке относительный вклад лактата в энергетику уменьшается, а доля свободных высших жирных кислот возрастает
 - в) при недостаточном поступлении глюкозы основным субстратом для образования энергии в миокарде являются кетоновые тела
 - г) при ограниченном доступе кислорода преимущественным субстратом окисления становятся высшие жирные кислоты, а не глюкоза
 - д) при физической нагрузке основным энергетическим источником миокарда являются аминокислоты
28. Механизм накопления высших жирных кислот, ацил-КоА, ацилкарнитина в миокардиоцитах при ишемии связан:
- а) с повышением, обусловленным дефицитом окисленных форм NAD^+ и $NADP^+$ и накоплением восстановленных форм $NADH$ и $NADPH$**

- б) с повышением на ранних стадиях активности ферментов гликолиза
 - в) с повреждением митохондриальной мембраны миокардиоцитов при гипоксии продуктами распада клеточных структур
 - г) с усиленным распадом углеводов
 - д) с усиленным распадом белков
29. При диагностике инфаркта миокарда в крови определяют активность:
- а) фосфофруктокиназы
 - б) креатинкиназы**
 - в) тирозингидроксилазы
 - г) глутаматдегидрогеназы
 - д) пируватдегидрогеназы
30. Наибольшая удельная активность креатинкиназы характерна для:
- а) мозга
 - б) печени
 - в) мышц**
 - г) почек
 - д) поджелудочной железы
31. Миокард получает основную энергию за счет процессов:
- а) аэробного гликолиза
 - б) окисления аминокислот
 - в) субстратного фосфорилирования
 - г) окисления высших жирных кислот**
 - д) окисления кетоновых тел
32. В начальных этапах мышечного сокращения ресинтез АТФ происходит в реакциях:
- а) аденилаткиназной реакции
 - б) субстратного фосфорилирования
 - в) трансфосфорилирования с креатинфосфатом**
 - г) пентозофосфатного цикла
 - д) гликолиза
33. Для синтеза креатинфосфата в мышцах необходима аминокислота:
- а) аланин
 - б) тирозин
 - в) лейцин

- г) **метионин**
 - д) цистеин
34. Для мышечного сокращения необходимы ионы:
- а) Zn
 - б) Mn
 - в) Fe
 - г) Co
 - д) **Ca**
35. В мышцах образуется конечный продукт азотистого обмена:
- а) мочевины
 - б) аммиака
 - в) мочевая кислота
 - г) креатин
 - д) **креатинин**
36. При инфаркте миокарда в крови повышается активность:
- а) **ЛДГ1**
 - б) ЛДГ5
 - в) КК-ВВ
 - г) АЛТ
 - д) пируватдекарбоксилазы
37. Какой белок специфичен для мышечной ткани:
- а) альбумин
 - б) глобулин
 - в) **актин**
 - г) протамин
 - д) глютелин
38. Пострадавшим в очаге радиационного поражения необходимо для защиты мышечной ткани увеличить дозу:
- а) витамина D
 - б) витамина H
 - в) витамина B2
 - г) **витамина E**
 - д) витамина B6
39. В крови больного обнаружено значительное увеличение активности MB-формы креатинфосфокиназы и ЛДГ1. Возможная патология:
- а) **инфаркт миокарда**
 - б) гепатит
 - в) ревматизм

- г) панкреатит
 - д) мышечная дистрофия
40. При исследовании крови больного обнаружено повышение активности ЛДГ1, ЛДГ2, АсАТ, креатинфосфокиназы. В каком из органов наиболее вероятно развитие патологического процесса?
- а) печень
 - б) поджелудочная железа
 - в) сердце**
 - г) почки
 - д) скелетные мышцы
41. Активность каких ферментов следует определить с диагностической и прогностической целью, если в клинику поступил больной с патологией сердечной мышцы?
- а) аргиназы, пептидазы, фосфатазы
 - б) креатинфосфокиназы, АлАТ, АсАТ, ЛДГ**
 - в) лизоцима, цитратсинтазы, альдолазы
 - г) нейраминидазы, гексокиназы, пируваткиназы
 - д) ПДГ, МДГ, ИДГ, КГДГ
42. Назовите фермент, определение которого в крови является наиболее информативным в первые часы после возникновения инфаркта миокарда:
- а) ЛДГ
 - б) АсАТ
 - в) АлАТ
 - г) креатинфосфокиназа**
 - д) глутаматдегидрогеназа
43. В отделение интенсивной терапии поступила женщина 50 лет с диагнозом инфаркт миокарда. Активность какого фермента будет самой высокой в первые 2 суток?
- а) АлАТ
 - б) АсАТ**
 - в) аланинаминопептидазы
 - г) сорбитдегидрогеназы
 - д) щелочной фосфатазы
44. В сыворотке крови больного высокая активность изофермента ЛДГ1. Патологический процесс в каком органе имеет место?
- а) печень
 - б) сердце**
 - в) скелетные мышцы

- г) поджелудочная железа
 - д) почки
45. Характерным признаком гликогеноза является боль в мышцах во время физической работы. В крови регистрируется гипогликемия. Врожденная недостаточность какого фермента приводит к этой патологии?
- а) гликогенфосфорилазы**
 - б) глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
 - в) альфа-амилазы
 - г) гамма-амилазы
 - д) лизосомальной гликозидазы
46. После длительной физической нагрузки во время занятия физической культурой у студентов развилась мышечная крепатура. Причиной ее стало накопление в скелетных мышцах молочной кислоты. Она образовалась после активации в организме:
- а) пентозофосфатного цикла
 - б) глюконеогенеза
 - в) гликолиза**
 - г) липолиза
 - д) гликогенеза
47. У людей после продолжительной физической нагрузки возникают интенсивные боли в мышцах. Что может быть наиболее вероятной причиной этого?
- а) накопление в мышцах молочной кислоты**
 - б) усиленный распад мышечных белков
 - в) накопление креатинина в мышцах
 - г) повышенная возбудимость в мышцах
 - д) повышение содержания АДФ в мышцах
48. В цитоплазме миоцитов растворено большое количество метаболитов окисления глюкозы. Назовите один из них, непосредственно превращающийся в лактат
- а) пируват**
 - б) оксалоацетат
 - в) глицерофосфат
 - г) глюкозо-6-фосфат
 - д) фруктозо-6-фосфат
49. Во время бега на длинные дистанции скелетная мускулатура тренированного человека использует глюкозу для получения

энергии АТФ для мышечного сокращения. Укажите основной процесс утилизации глюкозы в этих условиях

- а) **анаэробный гликолиз**
 - б) аэробный гликолиз
 - в) гликогенолиз
 - г) глюконеогенез
 - д) гликогенез
50. При беге на короткие дистанции у нетренированного человека возникает мышечная гипоксия. К накоплению какого метаболита в мышцах это приводит?
- а) оксалоацетата
 - б) кетоновых тел
 - в) ацетил-КоА
 - г) глюкозо-6-фосфата
 - д) **лактата**
51. При недостаточности кровообращения в период интенсивной мышечной работы в мышцах в результате анаэробного гликолиза накапливается молочная кислота. Какова ее дальнейшая судьба?
- а) используется тканями для синтеза кетоновых тел
 - б) удаляется с мочой
 - в) используется в мышце для синтеза аминокислот
 - г) **включается в глюконеогенез в печени**
 - д) используется в тканях для синтеза жирных кислот
52. Мужчина 40 лет пробежал 10 км за 60 мин. Как изменится энергетический обмен в мышечной ткани?
- а) **увеличится скорость окисления жирных кислот**
 - б) усилится гликолиз
 - в) усилится глюконеогенез
 - г) усилится гликогенолиз
 - д) усилится протеолиз
53. Пациент голодает 48 часов. Какие вещества используются мышечной тканью в качестве источника энергии в этих условиях?
- а) лактат
 - б) глицерин
 - в) пируват
 - г) **кетоновые тела**
 - д) аминокислоты

54. В результате изнурительной мышечной работы у рабочего значительно уменьшилась буферная емкость крови. Поступлением какого кислого вещества в кровь можно объяснить это явление?
- а) **лактата**
 - б) пирувата
 - в) 1,3-бифосфолицерата
 - г) альфа-кетоглутарата
 - д) 3-фосфолицерата
55. У больного наблюдается атония мышц. Назовите фермент мускульной ткани, активность которого может быть снижена при таком состоянии
- а) **креатинфосфокиназа**
 - б) амилаза
 - в) транскетолаза
 - г) трансальдолаза
 - д) каталаза
56. Больная 46 лет длительное время страдает прогрессирующей мышечной дистрофией (Дюшена). Изменения уровня какого фермента крови являются диагностическим тестом в данном случае?
- а) **креатинфосфокиназы**
 - б) ЛДГ
 - в) пируватдегидрогеназы
 - г) глутаматдегидрогеназы
 - д) аденилаткиназы
57. В отделение травматологии поступил больной с повреждением мышечной ткани. Укажите, какой биохимический показатель мочи при этом будет увеличен
- а) **креатинин**
 - б) общие липиды
 - в) глюкоза
 - г) минеральные соли
 - д) мочева кислота
58. Больному с подозрением на прогрессирующую мышечную дистрофию был сделан анализ мочи. Какое соединение в моче подтверждает диагноз данного пациента?
- а) **креатин**
 - б) коллаген
 - в) порфирин

- г) миоглобин
д) кальмодулин
59. Больной 50 лет обратился в клинику с жалобами на общую слабость, потерю аппетита, аритмию. Наблюдается гипотония мышц, вялые параличи, послабления перистальтики кишечника. Причиной такого состояния может быть:
- а) **гипокалиемия**
 - б) гипопротеинемия
 - в) гиперкалиемия
 - г) гипофосфатемия
 - д) гипонатриемия
60. К биохимическим особенностям развития сердечно-сосудистой недостаточности относятся: (Укажите неправильный ответ)
- а) **гипергликемия**
 - б) нарушения ионного транспорта, прежде всего кальциевого, а также калий-натриевого
 - в) нарушения энергетического обеспечения сократительной функции миокарда
 - г) гипоксия
 - д) нарушение продукции макроэргических веществ, обеспечивающих энергетическую потребность миокарда при его сокращении
61. К современным маркерам сердечной недостаточности относятся: (Укажите неправильный ответ)
- а) гомоцистеин — независимый фактор риска
 - б) ST2 — маркер сердечной недостаточности
 - в) натрийуретические пептиды сердца
 - г) NT-proBNP (N-концевой фрагмент пропептида BNP)
 - д) **миоглобин**
62. К маркерам острого инфаркта миокарда относятся: (Укажите неправильный ответ)
- а) миоглобин
 - б) тропонин Т и тропонин I (ТнТ и ТнI)
 - в) сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК)
 - г) креатинфосфокиназа, изофермент КК-МВ
 - д) **ST2 — маркер сердечной недостаточности**
63. К стадиям мышечного сокращения относятся реакции: (Укажите неправильный ответ)
- а) связывание АТФ миозином
 - б) гидролиз АТФ

- в) образование комплекса актин-миозин
 - г) конформационные изменения миозина
 - д) протеолиз миозина**
64. К функциям субъединиц тропонина относятся:
(Укажите неправильный ответ)
- а) протеолиз тропомиозина**
 - б) связывание тропонина с тропомиозином
 - в) связывание кальция ТnC
 - г) препятствие ТnI взаимодействию миозина с актином в отсутствие ионов кальция
 - д) передача конформационных изменений с тропонина на тропомиозин
65. Регуляция ионами кальция мышечного сокращения осуществляется процессами:
(Укажите неправильный ответ)
- а) повышением проницаемости внутриклеточных мембран для ионов кальция
 - б) выходом ионов кальция из депо, цистерн цитоплазматического ретикулума
 - в) резким (примерно в 100 раз) повышением концентрации ионов кальция
 - г) активацией протеолиза тропонина**
 - д) конформационными изменениями тропонина
66. АТФ-зависимая регуляция расслабления мышц включает следующие процессы:
(Укажите неправильный ответ)
- а) наличие АТФ в клетке поддерживает работу Са-зависимой АТФазы
 - б) мембранно-связанная Са-зависимая АТФаза закачивает ионы кальция в цистерны против градиента концентрации
 - в) кальсеквестрин в цистернах связывает ионы кальция
 - г) ТnC освобождается от ионов кальция в связи с уменьшением (примерно в 100 раз) его концентрации, способствуя разъединению актомиозинового комплекса
 - д) АТФ-зависимые протеазы осуществляют протеолиз актомиозинового комплекса**
67. Механизмы энергообеспечения мышечной ткани осуществляют процессы:

- (Укажите неправильный ответ)
- а) специальные реакции субстратного фосфорилирования
 - б) миокиназная реакция
 - в) гликолиз, гликогенолиз
 - г) **синтез мочевины**
 - д) окислительное фосфорилирование
68. Для миокиназной реакции характерно:
(Укажите неправильный ответ)
- а) протекает только в мышцах
 - б) катализируется аденилаткиназой
 - в) образует АМФ — аллостерический активатор ключевых ферментов гликолиза, гликогенолиза
 - г) образует АТФ
 - д) **активирует протеинкиназу**
69. К недостаткам гликолиза и гликогенолиза для мышечной ткани относятся:
(Укажите неправильный ответ)
- а) **не требуют присутствия кислорода (анаэробный процесс)**
 - б) небольшая эффективность: 3 АТФ на 1 глюкозный остаток гликогена
 - в) недостаточная эффективность: 2 АТФ на 1 молекулу глюкозы
 - г) накопление недоокисленных продуктов (лактат)
 - д) гликолиз начинается не сразу — только через 10–15 секунд после начала мышечной работы
70. К преимуществам окислительного фосфорилирования относятся:
(Укажите неправильный ответ)
- а) это наиболее энергетически выгодный процесс — синтезируется 30 молекул АТФ при окислении 1 молекулы глюкозы
 - б) имеет большой резерв субстратов: могут использоваться углеводные субстраты (глюкоза, гликоген)
 - в) продукты распада (CO_2 и H_2O) практически безвредны
 - г) **требует повышенных количеств кислорода**
 - д) имеет большой резерв субстратов: могут использоваться липидные субстраты (глицерин, кетоновые тела, жирные кислоты)

71. В мышцах активно распадаются разветвленные аминокислоты и производные от них кетокислоты:
(Укажите неправильный ответ)
- а) лейцин
 - б) изолейцин
 - в) валин
 - г) **альфа-кетоглутаровая кислота**
 - д) альфа-кетоизовалериановая кислота
72. Обезвреживание аммиака в мышечной ткани происходит путем:
(Укажите неправильный ответ)
- а) синтеза аланина из пирувата
 - б) синтеза АМФ из инозиновой кислоты
 - в) **синтеза мочевины (орнитиновый цикл)**
 - г) синтеза глутамина
 - д) восстановительного аминирования (трансреаминирования) альфа-кетоглутарата
73. В мышцах при миодистрофиях и денервации происходят биохимические изменения:
(Укажите неправильный ответ)
- а) снижение содержания миофибрилярных белков и увеличение белков стромы и некоторых саркоплазматических белков, в том числе миоальбумина
 - б) снижение концентрации АТФ и креатинфосфата, уменьшение содержания карнозина и анзерина
 - в) изменение липидного состава: уменьшение глицерофосфолипидов и увеличение сфинголипидов и лизофосфатидов
 - г) снижение активности саркоплазматических ферментов, в том числе креатинкиназы, и рост активности лизосомальных ферментов
 - д) **увеличение количества миозина**
74. В ходе метаболизма миокард использует различные источники энергии с окислением их в аэробных условиях:
(Укажите неправильный ответ)
- а) жирные кислоты
 - б) **желчные кислоты**
 - в) глюкозу
 - г) лактат
 - д) кетоновые тела

75. Ишемизированный миокард характеризуется следующими процессами:
(Укажите неправильный ответ)
- а) сниженным окислительным фосфорилированием
 - б) повышенным анаэробным обменом
 - в) повышением уровня креатинфосфата**
 - г) нарастанием внутриклеточного ацидоза
 - д) снижением активности фосфофруктокиназы
76. В сердечной мышце активные формы кислорода активируют с помощью тирозинкиназ MAP-киназы, что приводит к:
(Укажите неправильный ответ)
- а) гипертрофии миокарда
 - б) апоптозу кардиомиоцитов
 - в) фосфорилированию тропонина Т
 - г) усилению окислительного фосфорилирования**
 - д) уменьшению чувствительности миофиламентов к Ca^{2+} и сократительности миокарда
77. NO, взаимодействуя с супероксидным радикалом, преобразуется в $ONOO^-$, который: (Укажите неправильный ответ)
- а) стимулирует перекисное окисление липидов
 - б) перестраивает функции ионных каналов
 - в) уменьшает поступление Ca^{2+} в клетку
 - г) улучшает сократительную функцию миокарда**
 - д) перестраивает функции ионных насосов
78. Гипергомоцистеинемия повышает риск развития атеросклероза и тромбоза артерий. Укажите нормальное содержание в крови гомоцистеина
- а) 10–5 мкмоль
 - б) 5–15 мкмоль**
 - в) 15–20 мкмоль
 - г) 20–25 мкмоль
 - д) 25–30 мкмоль
79. ST2 — маркер сердечной недостаточности. Повышенная концентрация циркулирующего в крови ST2 указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов. Укажите нормальное содержание в крови ST2:
- а) 5 мкг/л
 - б) 18 мкг/л**
 - в) 35 мкг/л

- г) 40 мкг/л
д) 50 мкг/л
80. Миоглобин является самым “короткоживущим” маркером инфаркта миокарда. Через какое время после начала приступа наиболее информативно его определение?
- а) 0,5–1 час
б) 1–3 часа
в) 3–4 часа
г) 4–6 часов
д) 6–12 часов
81. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК, Н-ФАВР), является высокоспецифичным маркером острого инфаркта миокарда. Через какое время после сердечного приступа наиболее информативно его определение?
- а) 0,5–1 час
б) 1–3 часа
в) 3–4 часа
г) 4–6 часов
д) 6–12 часов
82. Креатинфосфокиназа, изофермент КК-МВ является специфическим изоферментом сердечной мышцы. В какие часы после начала сердечного приступа наиболее информативно его определение для диагностики инфаркта миокарда?
- а) 0,5–1 час
б) 1–3 часа
в) 3–4 часа
г) 4–6 часов
д) 6–12 часов
83. Сердечный ТнТ — изоформа субъединицы фибриллярного белка тропонина, при выходе в кровь является биомаркером острого инфаркта миокарда. Через какое время после сердечного приступа наиболее информативно его определение?
- а) 0,5–1 час
б) 1–3 часа
в) 3–4 часа
г) 4–6 часов
д) 6–12 часов
84. Сердечный ТнІ — изоформа субъединицы фибриллярного белка тропонина, при выходе в кровь является биомаркером острого

инфаркта миокарда. Через какое время после сердечного приступа наиболее информативно его определение?

- а) 0,5–1 час
- б) 1–3 часа
- в) 3–4 часа
- г) **4–6 часов**
- д) 6–12 часов

85. Аминотерминальный фрагмент BNP (NT-proBNP) важен для прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью и пороком сердца. Каковы верхние пределы его нормального содержания у мужчин?

- а) 10 нг/л
- б) 50 нг/л
- в) **100 нг/л**
- г) 150 нг/л
- д) 200 нг/л

86. Аминотерминальный фрагмент BNP (NT-proBNP) важен для прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью и пороком сердца. Каковы верхние пределы его нормального содержания у женщин?

- а) 10 нг/л
- б) 50 нг/л
- в) 100 нг/л
- г) **150 нг/л**
- д) 200 нг/л

87. ST2 — маркер прогноза сердечной недостаточности. Повышенная концентрация циркулирующего в крови ST2 указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов. Повышение выше какого уровня в крови sST2 является предшественником осложнений сердечной недостаточности?

- а) 5 мкг/л
- б) 18 мкг/л
- в) **35 мкг/л**
- г) 40 мкг/л
- д) 50 мкг/л

88. Ионы кальция регулируют сократимость гладкой мышцы следующим образом:

(Укажите неправильный ответ)

- а) ионы кальция поступают из межклеточного пространства

- б) ионы кальция поступают из саркоплазматических цистерн**
- в) при повышении концентрации до 10 мкМ ионы кальция связываются с кальмодулином
- г) происходит активация миозинкиназы через образование комплекса 4Ca-кальмодулин-миокиназа
- д) запускается через фосфорилирование легких цепей миозина процесс мышечного сокращения

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Один спортсмен пробежал дистанцию 100 м, а другой — 5000 м. У кого из них будет выше содержание лактата в крови и почему?

У второго за счет реакций гликолиза, у первого спортсмена процесс гликолиза еще не начнется.

2. У спортсмена перед ответственным соревнованием концентрация глюкозы в крови составила 7,5 ммоль/л. Оцените результат анализа и объясните причину повышенного уровня глюкозы в крови по сравнению с нормой.

Повышенное содержание глюкозы в крови связано с предстартовым волнением, сопровождающимся выделением адреналина.

3. К концу тренировки в тренажерном зале студент внезапно почувствовал головокружение, слабость, появился обильный пот. Указать причину этого состояния.

При выполнении тяжелой работы израсходовались углеводные резервы, содержание глюкозы в крови снизилось, из-за нарушения энергетического обеспечения мозга появились признаки гипогликемии. Для ликвидации симптомов нужно съесть кусок сахара или выпить раствор глюкозы (сладкий напиток).

4. В скелетных мышцах присутствует только один фермент фосфорилирования глюкозы — гексокиназа. Чем он отличается от глюкокиназы печени? Объясните физиологический смысл.

Мышечный фермент гексокиназа ингибируется глюкозо-6-фосфатом и характеризуется величиной $K_m = 0,1$ мМ, т.е. ее сродство к глюкозе высокое, гораздо выше, чем у глюкокиназы. Это способствует захвату глюкозы мышечной тканью даже при относительно низких концентрациях в процессе мышечной работы. Мышцы же способны использовать даже низкие количества глюкозы для восстановления запасов гликогена после нагрузки, но в обычном состоянии не используют лишнее ее количество, так как глюкозо-6-фосфат ингибирует гексокиназу и не позволяет ей фосфорилировать в миоците ненужные молекулы глюкозы.

5. В эксперименте установлено, что добавка глутаминовой кислоты в раствор, питающий сердце, оказывает положительное воздействие на физиологическую функцию сердечной мышцы, особенно в условиях недостаточного обеспечения кислородом. Объясните механизм положительного действия указанной аминокислоты на работу сердца.

Глутаминовая кислота — дикарбоновая моноаминокислота — способна связывать аммиак, образуя нетоксичный глутамин. При трансаминировании она превращается в α -кетоглутаровую кислоту — важный субстрат ЦТК, что улучшает энергетический обмен. Глутаминовая кислота входит в состав глутатиона, оказывающего антиоксидантный эффект, что снижает содержание липоперекисей и повреждение клеточных мембран, возрастающее при гипоксии.

6. Снижение концентрации карнитина в клетках скелетных мышц возникает в результате дефекта ферментов, участвующих в его синтезе. При этом у таких пациентов снижена способность выполнять физическую работу. Объясните причины.

Карнитин участвует в переносе жирных кислот через мембрану митохондрий, активируя бета-окисление жирных кислот. При его недостатке уменьшается выработка АТФ и страдает энергообеспечение мышечной ткани.

7. Занимающимся бодибилдингом рекомендуют повышенное потребление аргинина. Почему? В каких метаболических процессах участвует эта аминокислота?

Аргинин помимо вхождения в состав белков участвует в обезвреживании аммиака в орнитиновом цикле синтеза мочевины, синтезе NO и синтезе креатина, запасающего макроэргические связи в виде креатинфосфата и поддерживающего уровень АТФ за счет креатинфосфокиназной реакции.

8. При инфаркте миокарда у больного в крови обнаружен повышенный уровень активности ферментов креатинфосфокиназы, ЛДГ1, АлАТ, АсАТ. Объясните причину.

Каждая клетка организма содержит определенный набор ферментов. Повреждение и некроз клеток сопровождается выходом ферментов в кровь, что используется в диагностических тестах. Таким диагностическим тестом для инфаркта миокарда является увеличение в крови активности креатинфосфокиназы, ЛДГ1, АлАТ, АсАТ, поступающих из кардиомиоцитов.

9. Назовите фермент, определение которого в крови является наиболее информативным в первые часы после возникновения инфаркта миокарда.

Наиболее информативным диагностическим тестом инфаркта миокарда является повышение в крови активности креатинфосфокиназы в первые часы после его возникновения.

10. В отделение интенсивной терапии поступил больной с диагнозом инфаркт миокарда. Активность какого фермента будет самой высокой в первые 2 суток?

Одним из диагностических тестов инфаркта миокарда является повышение в крови в течение первых 2 суток активности АсАТ.

11. В сыворотке крови больного высокая активность изофермента ЛДГ1. Что можно сказать о локализации патологического процесса?

ЛДГ — это фермент, который имеет 5 изоформ: ЛДГ1 (H4), ЛДГ2 (H3M1), ЛДГ3 (H2M2), ЛДГ4 (H1M3), ЛДГ5 (M4). Активность ЛДГ1 и ЛДГ2 наиболее выражена в сердечной мышце, поэтому высокая активность этих изоформ в крови свидетельствует о патологическом процессе в миокарде.

12. При выполнении тяжелой мышечной работы хронический алкоголик потерял сознание. Назовите возможную причину потери сознания.

Тяжелая физическая работа требует большого потребления мышцами глюкозы крови. У алкоголиков нарушена гликогендепонирующая функция печени, поэтому при физической нагрузке резко уменьшается содержание глюкозы в крови — возникает гипогликемическая кома.

13. После длительной физической нагрузки во время занятия физической культурой у студентов развилась мышечная крепатура. Что явилось ее причиной?

Причиной стало накопление в скелетных мышцах молочной кислоты. При выполнении физической работы в результате гликолиза мышцы накапливают молочную кислоту, что вызывает ощущение боли (крепатуру).

14. У людей после продолжительной физической нагрузки возникают интенсивные боли в мышцах. Что может быть наиболее вероятной причиной этого?

При физической нагрузке мышцы для своего сокращения используют АТФ, поставляемый анаэробным гликолизом. Конечным метаболитом гликолиза является молочная кислота, накопление которой вызывает ощущение боли в мышцах.

15. В цитоплазме миоцитов растворено большое количество метаболитов окисления глюкозы. Какой из них и под действием какого фермента и кофермента непосредственно превращается в лактат?

В процессе гликолиза происходит распад глюкозы с образованием пирувата (пировиноградной кислоты), который в анаэробных условиях под действием ЛДГ и NADH превращается в цитоплазме миоцитов в лактат (молочную кислоту).

16. Во время бега на длинные дистанции у тренированного человека, в отличие от нетренированного, не возникает мышечных болей. Объясните причину.

При длительной мышечной работе у тренированного человека происходит постепенное насыщение мышц кислородом, и основным процессом утилизации глюкозы становится аэробный гликолиз, который поставляет мышцам большое количество АТФ, кроме того, частично образующийся лактат быстрее выводится и, поступая в печень, участвует в глюконеогенезе.

17. Даже при беге на короткие дистанции у нетренированного человека возникает мышечная гипоксия и боли в мышцах. Из-за накопления какого метаболита в мышцах это происходит?

При выполнении даже кратковременной работы мышцы нетренированного человека из-за недостатка креатинфосфата получают АТФ благодаря анаэробному гликолизу, который сопровождается образованием лактата (молочной кислоты), следствием чего могут быть боли в мышцах.

18. При недостаточности кровообращения в период интенсивной мышечной работы в мышцах в результате анаэробного гликолиза накапливается молочная кислота. Какова ее дальнейшая судьба? Как называется процесс ее использования?

Молочная кислота из мышц при интенсивной физической работе вымывается в кровь, затем поступает в печень, где включается в глюконеогенез. А из печени вновь синтезированная глюкоза снова поступает в мышцы и используется как источник энергии (лактатный цикл Кори).

19. Во время голодания мышечные белки распадаются до свободных аминокислот. Как могут использоваться эти аминокислоты для поддержания энергетического состояния организма?

Через глюконеогенез и частично кетогенез. Глюконеогенез (синтез глюкозы из веществ неуглеводного происхождения — аминокислот, глицерола, метаболитов гликолиза и ЦТК) наиболее интенсивно происходит в печени и обеспечивает поддержание нормального уровня глюкозы в крови при голодании. В дальнейшем глюкоза используется в энергетических целях.

20. Для сердечной мышцы характерно аэробное окисление субстратов. Назовите основной субстрат, используемый в обычных условиях.

В обычных условиях сердечная мышца использует преимущественно жирные кислоты. Работа сердечной мышцы требует большого количества энергии. Окисление жирных кислот сопровождается выделением гораздо большего количества АТФ, чем окисление глюкозы.

21. Спортсмену необходимо повысить спортивные результаты. Для этого ему рекомендуется принимать препарат, содержащий карнитин. Почему? Какой процесс в наибольшей степени активируется этим соединением?

Достижение высоких спортивных результатов требует затраты большого количества энергии АТФ, которую поставляет в первую очередь окисление жирных кислот. Карнитин транспортирует жирные кислоты из цитоплазмы в митохондрии для их окисления.

22. У 25-летнего мужчины диагностирована мышечная дистрофия. Врач для активации анаболических процессов назначил ему препарат, усиливающий синтез пиримидиновых нуклеотидов. Как вы думаете, какой?

Оротат калия. Калиевая соль оротовой кислоты — лекарственное средство, которое усиливает синтез пиримидиновых нуклеотидов в клетке, стимулирует синтез белков (анаболический эффект), уменьшает дистрофию мышц.

23. В результате изнурительной мышечной работы у рабочего значительно уменьшилась буферная емкость крови. Чем можно объяснить это явление?

Во время интенсивной физической работы мышц активируется анаэробный гликолиз, продуктом которого является молочная кислота (лактат). Избыток лактата в крови может вызвать лактоацидоз, что приведет к уменьшению буферной емкости крови.

24. У человека, извлеченного из-под обломков разрушенного дома, в крови обнаружено повышенное содержание миоглобина. Чем ему это грозит, и какой диагноз ему может быть поставлен?

Синдром длительного сдавления (краш-синдром). Миоглобин высокотоксичен в свободном состоянии в плазме крови: крупные молекулы миоглобина могут закупоривать канальцы почек и приводить к их некрозу; конкурируя с гемоглобином эритроцитов за связывание с кислородом в легких и не выполняя функцию освобождения кислорода в тканях, свободный миоглобин ухудшает кислородное снабжение тканей и приводит к развитию тканевой гипоксии.

Самоотравление организма свободным миоглобином и, как следствие, острая почечная недостаточность и тканевая гипоксия — одна из главных причин смерти при тяжелых травмах со сдавлением или размозжением значительных количеств мышечной ткани.

25. Больному, страдающему сердечной недостаточностью, назначили препарат рибоксин. Объясните цель назначения этого препарата.

Рибоксин — торговое название инозина. Инозин можно рассматривать в качестве предшественника АТФ. Оказывает анаболическое действие. Активизирует метаболизм миокарда. Инозин повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов. Тормозит процесс деструкции сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов и обеспечивает внутриклеточный транспорт энергии. За счет улучшения микроциркуляции препарат уменьшает размер зоны некроза и ишемии миокарда.

26. Больному, страдающему сердечной недостаточностью, рекомендовали в качестве биологической добавки бетаин. Объясните эту рекомендацию.

Бетаин (триметилглицин) — донор метильных групп, способствует превращению гомоцистеина в метионин, синтезу холина в печени с нормализацией липопротеидного обмена, синтезу креатина с оптимизацией энергообеспечения мышечной ткани, синтезу карнитина с оптимизацией бета-окисления жирных кислот.

27. Больные, страдающие сердечной недостаточностью, часто применяют нитроглицерин. Объясните цель использования этого препарата.

При метаболизме нитроглицерина образуется NO. NO диффундирует в миоциты гладких мышц сосудистой стенки, активируя в них гуанилатциклазу. Гуанилатциклаза синтезирует цГМФ, активирующий систему протеинкиназ, запускающих процесс расслабления гладких мышц, оказывая сосудорасширяющий эффект.

28. Как одно из самых эффективных сосудорасширяющих и гипотензивных средств применяется нитропруссид натрия. Однако при заболеваниях печени могут наблюдаться осложнения. Объясните его эффекты.

Нитропруссид натрия — одно из самых эффективных сосудорасширяющих и гипотензивных средств. В отличие от нитроглицерина нитропруссид натрия расширяет в равной степени артериальные и венозные сосуды. При его метаболизме помимо NO высвобождается цианид, который под влиянием роданазы печени быстро превра-

щается в малотоксичный тиоцианат (при заболеваниях печени могут проявиться токсические эффекты цианида – метаболический ацидоз, рвота, нарушение дыхания, потеря сознания).

29. У больного с острым инфарктом миокарда через 36 ч после заболевания в крови повышенное содержание миоглобина. О чем это может свидетельствовать?

В норме содержание миоглобина в крови не более 100 нг/мл, в моче — не более 4 нг/мл. При остром инфаркте миокарда его повышение в крови через 2–4 ч после появления боли, степень повышения зависит от площади поражения. Быстро выводится с мочой, примерно за 24 ч, является самым “короткоживущим” маркером инфаркта. Повторное нарастание уровня миоглобина свидетельствует о новых очагах некроза.

30. При сердечной недостаточности больному назначили в качестве биодобавки карнитин и аргинин. Объясните цель назначения.

Карнитин необходим для улучшения транспорта жирных кислот в митохондрии для их дальнейшего окисления. Аргинин участвует в обезвреживании аммиака в орнитиновом цикле синтеза мочевины, синтезе креатина, запасающего макроэргические связи в виде креатинфосфата и поддерживающего уровень АТФ за счет креатинфосфокиназной реакции, а также в синтезе NO, обладающего сосудорасширяющим эффектом.

ЦЕЛЕВЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ ЗАДАНИЯ

1. Назовите пути непрерывного ресинтеза АТФ в процессе мышечной деятельности.
2. Охарактеризуйте перенос энергии и митохондрий в цитоплазму мышечной клетки.
3. Охарактеризуйте пути использования энергии работающей мышцей с учетом интенсивности нагрузки.
4. Укажите особенности энергетического обмена в сердечной мышце.
5. Укажите последовательность элементарных актов, лежащих в основе мышечного сокращения.
6. Охарактеризуйте механизм мышечного расслабления.

Эталоны ответов к целевым обучающим заданиям

1. Для любой ткани, в том числе и мышечной, известно два фундаментальных биохимических процесса, в ходе которых регенерируются богатые энергией фосфорные соединения. Один из этих процессов — гликолиз, другой — тканевое дыхание. Наиболее важным и эффективным из них является тканевое дыхание. Ресинтез АТФ в процессе мышечной деятельности обеспечивается трансфосфорилированием АДФ с креатинфосфатом. Некоторое количество АТФ может ресинтезироваться в ходе аденилаткиназной (миокиназной) реакции: $2\text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{АМФ}$.

2. Синтезированный в матриксе митохондрий АТФ переносится с участием специфической АТФ-АДФ-транслоказы через внутреннюю мембрану на активный центр митохондриального изофермента креатинкиназы, который расположен на внешней стороне внутренней мембраны; в межмембранном пространстве (в присутствии ионов магния) при наличии в среде креатина образуется равновесный фермент-субстратный комплекс креатин-креатинкиназа-АТФ- Mg^{2+} , который затем распадается с образованием креатинфосфата и АДФ- Mg^{2+} . Креатинфосфат диффундирует в цитоплазму, где используется в миофибриллярной креатинкиназной реакции для рефосфорилирования АДФ, образовавшегося при сокращении. Предполагается, что не только в сердечной мышце, но и в скелетной мускулатуре имеет место подобный путь транспорта энергии из митохондрий в миофибриллы.

3. При работе умеренной интенсивности мышца может покрывать свои энергетические затраты за счет аэробного метаболизма. Однако при больших нагрузках, когда возможность снабжения кислородом отстает от потребности в нем, мышца вынуждена использовать

гликолитический путь снабжения энергией. При интенсивной мышечной работе скорость расщепления гликогена или глюкозы с образованием молочной кислоты увеличивается в сотни раз. В печени молочная кислота ресинтезируется в глюкозу, гликоген (гликонеогенез). При работе более длительной, следовательно, и менее интенсивной все большее значение приобретает аэробный путь ресинтеза АТФ.

4. Содержание АТФ и креатинфосфата в сердечной мышце ниже, чем в скелетной мускулатуре, а расход АТФ велик, потому ресинтез АТФ в миокарде должен проходить намного интенсивнее, чем в скелетной мускулатуре. Для сердечной мышцы теплокровных животных и человека основным путем образования богатых энергией фосфорных соединений является путь окислительного фосфорилирования, связанный с поглощением кислорода. Гликолиз в сердце человека практического значения не имеет. Характерной особенностью обмена сердечной мышцы по сравнению со скелетной мускулатурой является также то, что аэробное окисление веществ неуглеводной природы для работы сердечной мышцы имеет большее значение, чем при сокращении скелетной мышцы. В сердечной мышце только 30–35% кислорода расходуется на окисление углеводов и продуктов их превращения. Главным субстратом дыхания в сердечной мышце являются жирные кислоты. Окисление неуглеродных веществ обеспечивает около 65–70% потребности миокарда в энергии. Из свободных жирных кислот из сердечной мышцы особенно легко подвергается окислению олеиновая кислота.

5. Мышечное сокращение осуществляется путем скольжения тонких нитей саркомера вдоль толстых нитей, так что уменьшается расстояние между пластинками (они сближаются, и происходит укорочение всей миофибриллы, а следовательно, и всей мышечной клетки (мышечного волокна). В продвижении активных нитей вдоль миозиновых важную роль играют временно замыкающиеся между нитями конкретные мостики, которые являются головками миозиновых молекул. Когда мышца находится в состоянии покоя, головки миозина содержат АТФ. После поступления в мышцу первого нервного импульса по саркоплазматической сети проходит волна возбуждения, Ca^{2+} освобождается и в это время срабатывает мостиковый механизм, миозиновая головка присоединяется к соответствующему центру активной нити (нити F-актина) под углом 90° . Это происходит за счет энергии АТФ. Затем наступает спонтанный поворот головки на 45° , развивается натяжение и происходит продвижение активной нити. В дальнейшем в результате присоединения новой порции АТФ к

полученному мостику наблюдается диссоциация актомиозина, т.е. разъединение миозиновых активных нитей, и одновременно начинается новый акт зарядки свободного миозина путем взаимодействия его с АТФ в присутствии ионов Mg^{2+} . По-видимому, чем больше число мостиков прикреплено в данный момент к активным нитям, тем больше сила мышечного сокращения.

б. Расслабление мышцы (возврат к исходной длине, т.е. в состоянии покоя) происходит благодаря такому же скольжению нитей саркомера относительно друг друга, но в обратном направлении. Если возбуждение прекращается, содержание ионов кальция в саркоплазме снижается (“кальциевый насос”), так как циклы прикрепления-освобождения прекращаются, и головки миозиновых нитей перестают прикрепляться к активным нитям. При этом в присутствии АТФ мышца расслабляется, и ее длина достигает исходной.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Учебное издание

Терентьев Александр Александрович

БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Учебное пособие

Редактор	Петрoсова Э.В.
Художественный редактор	Нестерова Т.В.
Оформление	Головина И.Е.

Подписано в печать 22.01.2019.
Формат 60×90¹/₁₆. Печ. л. 4.75. Тираж 200 экз. Заказ № 05–19.

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ,
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
www.rsmu.ru