

Биохимия сердца в норме

Учебно-методическое пособие

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Уральский государственный медицинский университет

БИОХИМИЯ СЕРДЦА В НОРМЕ

Учебно-методическое пособие

Под общей редакцией доктора медицинских наук
В. Н. Мещанинова

Рекомендовано ЦМС УГМУ для студентов,
обучающихся по направлениям подготовки:
31.05.01 — Лечебное дело, 31.05.02 — Педиатрия

Екатеринбург
УГМУ
2024

УДК 612.173(075)

ББК 28.707я73

Б63

Авторы:

В. В. Кириллова (главы 1, 2, 3 (3.1, 3.3), 4 (4.1), тестовые задания),

Л. А. Каминская (главы 3 (3.2), 4 (4.2), 5 (5.8, 5.11–5.14)),

М. С. Благодарева глава 5 (5.1–5.7, 5.9–5.10)), В. Н. Мещанинов

(предисловие, глава 4 (4.3–4.4), вопросы для самопроверки)

Рецензенты:

заведующий кафедрой биохимии им. Р. И. Лифшица ФГБОУ ВО Южно-Уральского
медицинского университета Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент
А. И. Синицкий;

заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО Пермского государственного
медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор *Н. А. Терехина*

Биохимия сердца в норме : учебно-методическое пособие / В. В. Кириллова, Л. А. Каминская, М. С. Благодарева, В. Н. Мещанинов ; [под общ. ред. В. Н. Мещанинова] ; М-во здравоохранения РФ ; Урал. гос. мед. ун-т. — Екатеринбург : УГМУ, 2024. — 132 с. — Текст. Изображение : непосредственные.

ISBN 978-5-00168-060-4

В учебном пособии рассматриваются функции миокарда с позиций особенностей биохимических процессов: направления метаболизма, состава белков, энергообмена, механизмов сокращения, современных маркеров сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Содержание учебного пособия направлено на расширение, уточнение, понимание механизма мышечного сокращения и энергообеспечения этого непрерывного процесса, биохимических основ развития сердечной недостаточности и возможных путей коррекции, а также формирование представлений о современных биохимических методах диагностики сердечной недостаточности. В пособии представлены задания с ответами для самопроверки в виде тестов и ситуационных задач.

Пособие предназначено для получения компетенций студентов, изучающих дисциплину «Биохимия», ординаторов и врачей, стремящихся восполнить теоретические знания по биохимии миокарда.

УДК 612.173(075)

ББК 28.707я73

ISBN 978-5-00168-060-4

© Уральский государственный
медицинский университет

Оглавление

Список сокращений	5
Предисловие.....	8
Глава 1. Строение миокарда. Механизм мышечного сокращения	11
1.1. Строение миокарда.....	11
1.2. Сократимость сердечной мышцы	19
Глава 2. Процессы энергообеспечения миокарда	23
2.1. ЦТК.....	25
2.2. Окислительное фосфорилирование.....	29
Глава 3. Липиды, углеводы, белки в энергетическом обмене миокарда.....	34
3.1. Метаболизм высших карбоновых кислот	34
3.2. Метаболизм углеводов.....	43
3.3. Метаболизм белков	53
Глава 4. Энергия в миокарде. Использование и изменение продукции	58
4.1. Использование и распределение энергии в миокарде	58
4.2. Особенности метаболизма в миокарде левого и правого желудочков.....	60
4.3. Увеличение продукции АТФ на примере нервной и гуморальной регуляции сердца.....	62
4.4. Процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантная защита в миокарде	65

Глава 5. Витамины-коферменты энергообмена	
в миокарде	68
5.1. Витамин В ₁ (тиамин, активная форма — ТПФ)	70
5.2. Витамин В ₂ (рибофлавин)	72
5.3. Витамин В ₃ (РР, никотинамид).....	74
5.4. Витамин В ₅ (пантотеновая кислота)	76
5.5. Витамин В ₆	77
5.6. Витамин В ₁₂ (циаокобаламин).....	79
5.7. Витамин В ₉ (фолиевая кислота)	80
5.8. Витамин D и состояние миокарда	81
5.9. Витамин E (токоферолы)	86
5.10. Витамин C (аскорбиновая кислота)	88
5.11. Zn.....	89
5.12. Обмен Mg в метаболизме миокарда	95
5.13. Cu в поддержании гомеостаза миокарда.....	101
5.14. Fe в поддержании гомеостаза миокарда	103
Тестовые задания	109
Вопросы для самопроверки	119
Ответы	122
Приложение. Витамины	123
Список литературы	126

Список сокращений

1,3-ФГК — 1,3-фосфоглицераткиназа
АДГ — антидиуретический гормон, вазопрессин
АДФ — аденозиндифосфат
АК — аскорбиновая кислота
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АОЗ — антиоксидантная защита
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
АФК — активные формы кислорода
БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты
ВЖК — высшие жирные кислоты
гл-6-ф-ДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГЛЮТ — глюкозы транспортер (в клетку)
ГПО — глутатионпероксидаза
ГР — глутатионредуктаза
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ДАК — дегидроаскорбиновая кислота
ДЦ ЖК — длинноцепочечные жирные кислоты
ЖК — жирные кислоты
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЛ — интерлейкин
ИМ — инфаркт миокарда
КФ — креатинфосфат

- КФК — креатинкиназа (или креатинфосфокиназа)
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ММП — матриксные металлопротеиназы
МСО — микросомальное окисление
МСТ — монокарбоксилатные переносчики
НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид (окисленный)
НАДН+Н⁺ (или НАДН₂) — никотинамидадениндинуклеотид (восстановленный)
НАДФ⁺ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (окисленный)
НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (восстановленный)
ПВК — пировиноградная кислота
ПДГ — пируватдегидрогеназный комплекс
ПК — протеинкиназа
ПНФ — предсердный натрийуретический фактор (или пептид)
ПОЛ — перекисное окисление липидов
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
сБСЖК — сердечный белок, связывающий жирные кислоты
СДГ — сукцинатдегидрогеназа
СЖК — свободные жирные кислоты
СОД — супероксиддисмутаза
СР — саркоплазматический ретикулум
СРО — свободнорадикальное окисление
ТГ — триглицериды
ТГФК — тетрагидрофолиевая кислота
ТММ — тяжелый меромиозин
ТпI — тропонин I
ТпС — тропонин С
ТпТ — тропонин Т
ТПФ — тиаминпирофосфат
ТРМ — тропомиозин
ФАД — флавинадениндинуклеотид (окисленный)

ФАДН₂ — флавинадениндинуклеотид (восстановленный)
ФЛ — фосфолипиды
ФМН — флавинмоноклеотид
Фн — неорганический фосфат
ФНО- α — фактор некроза опухолей- α
ХКФ — холекальциферол
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦТК — цикл трикарбоновых кислот
ЩУК — оксалоацетат, щавелеуксусная кислота
ЭС — эссенциальный
ЭТЦ — электронотранспортная цепь
RyR2 — рианодин-чувствительный канал
SERCA2a — Ca²⁺-АТФаза
 α -КГ ДГ — α -кетоглутаратдегидрогеназа

Предисловие

Согласно мировой статистике, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний составляет треть от общего количества умерших. В России в 2006 году в 55 % случаев люди умирали от болезней кровообращения, на ишемическую болезнь сердца (ИБС) приходилась половина этих случаев. Для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний важнейшим условием является проведение активной кардиоваскулярной профилактики в ежедневной клинической практике. В Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» профилактика определяется как «комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья населения, включающих формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения, распространения и раннее выявление заболеваний, причин и условий их возникновения и развития, а также на устранение отрицательного воздействия на здоровье факторов внутренней и внешней среды на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях». Государственная программа борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, развитие медицины и информирование граждан к 2019 году уже снизили смертность до 46 %.

Также было проведено изучение востребованности знаний о некоторых основополагающих биохимических процес-

сах в практической деятельности врачей-кардиологов рабочей группы «Молодые кардиологи» Российского кардиологического общества ($n = 53$, возраст до 40 лет). Необходимость дисциплины «Биохимия» в образовании врача оценили средним баллом 4,28 из 5,0 возможных. В то же время только 28,3 % участников анкетирования верно пояснили метаболическую роль кислорода в организме, 15 % кардиологов знали и могли объяснить роль хиломикронов и ЛПОНП в функционировании организма, 28,3 % респондентов верно представляли необходимость омега-3 и омега-6 жирных кислот (ЖК) для деятельности сердца [1] и 75 % респондентов верно (без подробного объяснения на молекулярном уровне) представляли биологическую роль цикла трикарбоновых кислот (или цикла Кребса, ЦТК) в клетках сердца (Кириллова В. В., 2020).

Осуществление как лечения, так и профилактики требует высокой компетенции врача в избранном направлении деятельности. В действующем в Российской Федерации государственном образовательном стандарте (ОС) для обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» предусматривается формирование навыка оценивать состояние метаболических процессов в организме пациента на основании использования результатов лабораторного, в том числе биохимического, исследования с целью формулировки предварительного диагноза [2]. На основе ОС на кафедре биохимии Уральского государственного медицинского университета утверждены рабочие программы дисциплин «Биохимия» и «Клиническая биохимия» уровня высшего образования «специалитет» и квалификации «врач-лечебник» [2]. В дисциплинарном модуле «Биохимия органов и тканей» предусмотрено формирование знаний о биохимии миокарда.

Учебно-методическое пособие направлено на создание знаний о:

- химическом составе миокарда, механизмах мышечного сокращения и участвующих в нем белках, регуляции;
- особенностях субстратного обеспечения и метаболических процессов, особенностях ферментного состава;
- процессах энергетического обмена в миокарде.

В результате обучения студенты должны уметь определять:

- изменения в биохимических процессах в миокарде, приводящие к заболеваниям сердца и сосудов;
- степень тяжести изменений в сердце по лабораторным данным, используя содержание определенных биомаркеров в крови.

В составе учебного пособия имеются тестовые вопросы с ответами для самопроверки знаний и несколько ситуационных задач, демонстрирующих умение применить полученные знания для объяснения клинико-биохимических исследований процессов в миокарде.

Глава 1. Строение миокарда.

Механизм мышечного сокращения

1.1. СТРОЕНИЕ МИОКАРДА

Сердечная ткань (миокард) образована поперечно исчерченной мышечной тканью, представляющей собой плотное соединение мышечных клеток — кардиомиоцитов, образующих основную часть миокарда.

Кардиомиоциты (миокардиальные клетки) содержат центрально расположенные, вытянутые вдоль оси одно или два ядра, миофибриллы, ассоциированные с ними цистерны саркоплазматического ретикулула (СР), являющегося депо ионов кальция (Ca^{2+}), и большое количество митохондрий «цепочечного типа», которые располагаются между миофибриллами в виде длинных цепочек [21]. Также имеются субсарколеммальные группы митохондрий, расположенные в местах прилегания капилляров, и околоядерная группа, концентрирующаяся в ядерной области. Плазматическая мембрана мышечных клеток имеет углубления, образующие Т-трубочки, играющие роль в регуляции внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . Все клетки сердца соединяются мембранными контактами в единое мышечное волокно — функциональный синцитий — отдельно в предсердиях и желудочках, что обеспечивает сокращение миокарда как единого целого.

Кардиомиоциты контактируют между собой с помощью пальцевидных выпячиваний и углублений. Выrost одной клетки плотно входит в углубление другой. На поверхности выступа имеются следующие контакты:

- *десмосомы* обеспечивают механическое сцепление, препятствующее расхождению кардиомиоцитов при сокращении;

• *промежуточные контакты* необходимы для прикрепления тонких актиновых нитей ближайшего саркомера к сарколемме кардиомиоцита;

• *щелевые контакты* (англ. *nexus*) — межклеточные ионные каналы — образуют электрические синапсы, проводящие возбуждение от одного кардиомиоцита к другому, что позволяет синхронизировать одновременное сокращение множества кардиомиоцитов в составе функционального синцития [21].

Регенерация кардиомиоцитов

Все типы клеток миокарда высоко дифференцированы и не обладают способностью к делению. Поэтому в постэмбриональном периоде сердечная мышечная ткань не способна к регенерации и участки повреждения миокарда (например, при инфаркте миокарда (ИМ)) замещаются соединительной тканью. По той же причине увеличение мышечной массы миокарда при повышенной нагрузке на сердце происходит за счет увеличения объема отдельных кардиомиоцитов (гипертрофии), а не их общего количества (гиперплазии).

Кардиомиоциты различают по выполняемым функциям:

- 1) проводящие (атипичные, специализированные);
- 2) секреторные;
- 3) рабочие.

Проводящие кардиомиоциты формируют проводящую систему сердца, имеют слабо развитый сократительный аппарат. Совкупности атипичных кардиомиоцитов образуют синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, межузловые тракты Бахмана, Венкебаха и Тореля, пучки Гиса и волокна Пуркинье.

В норме возбуждение сердечной мышцы зарождается в синусном узле, охватывает миокард предсердий и, пройдя атриовентрикулярное соединение, распространяется по ножкам пучка Гиса и волокнам Пуркинье на миокард желудочков [5].

Секреторные кардиомиоциты располагаются главным образом в миоцитах передней стенки правого предсердия, в ушках и желудочках сердца. Миоциты предсердий секреторирует предсердный

натрийуретический фактор, также известный как пептид (ПНФ), а желудочки и предсердие — мозговой.

Мозговой натрийуретический пептид способствует быстрой транскрипции генов. Основными стимулами выделения мозгового натрийуретического пептида являются диастолическое растяжение желудочка и систолическое напряжение стенки, то есть увеличение сердечной недостаточности стимулирует выделение мозгового натрийуретического пептида.

ПНФ способствует медленной транскрипции генов. Увеличение сердечной недостаточности незначительно стимулирует выделение ПНФ.

Биохимические эффекты ПНФ:

- повышает экскрецию натрия (Na) и воды почками (за счет усиления фильтрации);
- уменьшает синтез ренина и выделение альдостерона;
- снижает выделение антидиуретического гормона (АДГ);
- вызывает прямую вазодилатацию.

Рабочие кардиомиоциты — морфофункциональные единицы сердечной мышечной ткани, объединенные в функциональный синцитий. Рабочие миокардиальные клетки содержат миофибриллы и ассоциированные с ними цистерны и трубочки СР (депо Ca^{2+}), центрально расположенные одно или два ядра.

Предсердные и желудочковые кардиомиоциты относятся к разным популяциям рабочих кардиомиоцитов. *Предсердные кардиомиоциты* относительно мелкие, 10 мкм в диаметре и 20 мкм длиной. Система Т-трубочек в них развита слабее, чем в желудочковых кардиомиоцитах, но в зоне вставочных дисков значительно больше щелевых контактов.

Желудочковые кардиомиоциты крупнее (25 мкм в диаметре и до 140 мкм в длину), они имеют хорошо развитую систему Т-трубочек. В состав сократительного аппарата миоцитов предсердий и желудочков входят разные изоформы миозина, актина и других контрактильных белков.

Каждый кардиомиоцит контактирует с 2–3 капиллярами, из которых происходят поступление питательных веществ и кис-

лорода в кардиомиоцит и выход в капилляр метаболитов и углекислого газа.

Кардиомиоциты окружены соединительной тканью, богатой капиллярами и постганглионарными немиелиновыми нейронами, оканчивающимися грушевидными образованиями, которые содержат гранулы нейротрансмиттеров (нейромедиаторов) — ацетилхолина и норадреналина. Действие нейротрансмиттеров реализуется через поверхностные рецепторы клеточных мембран миокардиальных волокон. Нейроны, содержащие ацетилхолин, локализуются главным образом в предсердии, около клеток водителей ритма и проводящих тканей; нейроны, содержащие норадреналин, — в предсердиях и миокарде желудочков [29].

Соединительная ткань (интерстиций) здорового миокарда представлен коллагеном I типа, в меньшем количестве — III типа. Молекулы коллагена способны к самосборке в слоистые упорядоченные структуры. Волокна коллагена ориентированы, как правило, параллельно растягивающей силе, что обеспечивает максимальную эффективность их опорно-скелетной функции. Связанные между собой коллагеновые фибриллы, спиралевидно обвивающие кардиомиоциты, предупреждают перерастяжение мышечных волокон и ограничивают их взаимное смещение в динамике сердечного цикла [9].

Миофибриллы

Кардиомиоцит сократительного миокарда в норме составляет 40–100 мкм в длину и 10–20 мкм в диаметре. По всей длине клетки проходят многочисленные поперечно-полосатые *пучки-миофибриллы*. Они расположены в саркоплазме параллельно друг другу с высокой степенью упорядоченности и окружены мембранами цистерн СР и митохондриями. Структура миофибрилл и их расположение обуславливают поперечную исчерченность сократительных кардиомиоцитов. Миофибриллы состоят из 200–1000 белковых нитей — миофиламентов, которые делят на два типа: *толстые*, образованные белком миозином, и *тонкие*, образованные другим белком — актином [29].

Миофибриллы состоят из повторяющихся в длину саркомеров — это структурно-функциональные единицы кардиомиоцита, ограниченные двумя соседними темными линиями — Z-дисками, проявляющимися при световой микроскопии. К Z-дискам прикрепляются нити актина с помощью белка титина (коннектина). Внутри по краям саркомера имеются светлые I-полосы (изотропные диски), образованные только тонкими нитями актина, которые варьируют по ширине в зависимости от фазы сердечного цикла. I-полосы ограничивают темные A-полосы (анизотропные диски), состоящие из толстых миозиновых нитей и расположенных между ними тонких актиновых нитей. Между полосами A, в центре саркомера, расположена полоса H, состоящая только из толстых миозиновых нитей (рис. 1).

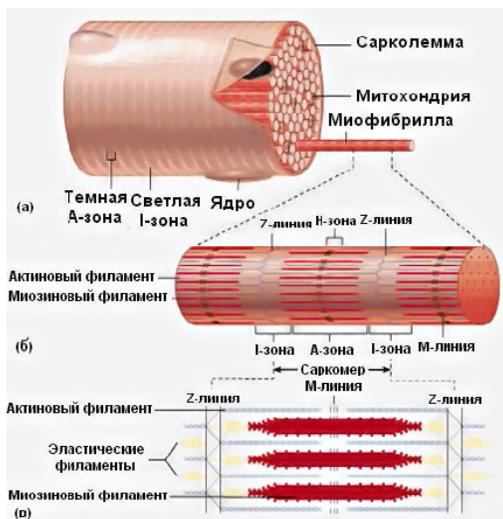


Рис. 1. Схема структурного строения миофибрилл¹

Роль указанных белков в процессе мышечного сокращения объясняется теорией скользящих нитей, которую разработали Х. Хаксли и А. Хаксли в 50-х годах XX века. Согласно этой теории, при со-

¹Источник: <https://clck.ru/38pWUE>.

кращении миозиновые нити скользят вдоль актиновых, при этом одни нити вдвигаются в промежутки между другими, что приводит к укорочению саркомера [1].

Энергообеспечение этого процесса осуществляется за счет гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ) головками миозина, причем АТФазная активность головок проявляется только после их связывания с актином. В зрелом миокарде преимущественно синтезируется тяжелая цепь сердечного миозина с низкой АТФазной активностью. В расслабленной мышце соединению актина и миозина препятствуют молекулы тропонина, перекрывающие участки связывания на актиновой нити. При возбуждении кардиомиоцита происходит быстрое поступление в саркоплазму ионов Ca^{2+} , которые соединяются с тропонином. Это приводит к изменению конформации тропонин-тропомиозинового комплекса, и начинается процесс сокращения [1].

Тонкий филамент сердечной мышцы состоит из F-актина, тропомиозина (ТРМ) и трех тропониновых компонентов: тропонин С (ТпС), тропонин I (ТпI) и тропонин Т (ТпТ). Мономерный актин (G-актин) — это глобулярный белок, молекулярная масса которого равна 43 кДа, он составляет 25 % общей массы мышечного белка. При физиологической величине ионной силы и в присутствии магния (Mg) G-актины объединяются (подвергаются нековалентной полимеризации), образуется нерастворимый двойной спиральный филамент — F-актин. Волокно F-актина имеет толщину 6–7 нм, через 35,5 нм структурные элементы повторяются. G- и F-актины не обладают каталитической активностью. Вместе с актином в мышцах присутствует ТРМ (рис. 2).

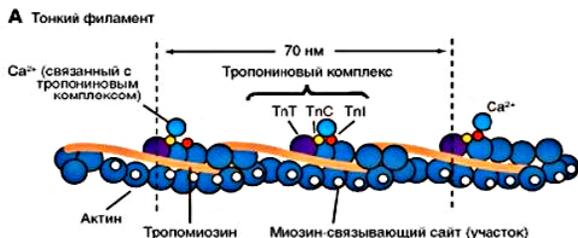


Рис. 2. Строение А — актина, Б — миозина¹ (начало, окончание на с. 17)

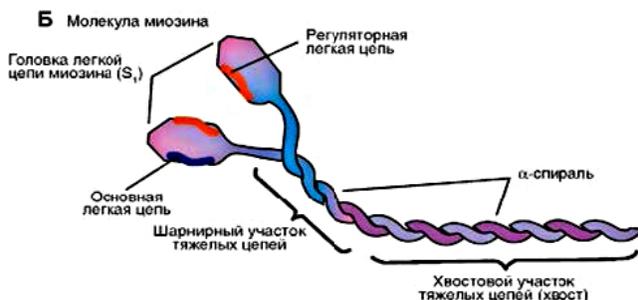


Рис. 2. Строение А — актина, Б — миозина¹ (окончание, начало на с. 16)

ТРМ — фибриллярный белок тонкого филамента саркомера кардиомиоцита. Он имеет стержнеобразную форму, регулирует взаимодействие миозина с актином, а также непосредственно влияет на механические характеристики актин-миозинового комплекса. ТРМ в отсутствие кальциевой активации тропонина блокирует участки связывания миозина на актиновом филаменте, и в этом заключается его стерический эффект. Также известно, что ТРМ обладает аллостерическим эффектом, влияя на скорость движения тонких филаментов без тропонина, то есть в отсутствие кальциевой регуляции, напрямую модулируя механические характеристики актин-миозинового комплекса на уровне актинового филамента (Никитина Л. В., 2014).

Тропониновая система включает три белка:

- 1) ТпТ связывается с ТРМ;
- 2) ТпI ингибирует взаимодействие между F-актином и миозином и связывается с другими компонентами тропонина;
- 3) ТпС — кальций-связывающий белок, способен связываться с другими компонентами тропонина. Его первичная, вторичная структуры и функция аналогичны этим же характеристикам распространенного в клетках организма человека белка кальмодулина. Молекулы ТпС и кальмодулина связывают четыре иона Ca^{2+} .

Миозин — асимметричный гексамер с молекулярной массой, равной 460 кДа. Он составляет 55 % мышечного белка и образует

¹Источник: <https://clck.ru/38pWUu>.

толстый филамент путем объединения приблизительно 400 своих молекул. Гексамер включает одну пару тяжелых цепей (G, молекулярная масса — $2 \cdot 223$ кДа) и две пары легких (L, молекулярная масса равна 15–27 кДа), связанных с глобулярными головками. Они находятся на одном из концов каждой из двух спиралей, составляющих фибриллярную часть миозина. Половина молекул повернута головками к одному концу филамента, а вторая половина — к другому. Головка миозина обладает кальций-зависимой АТФазной активностью и связывается с F-актином. Легкие цепи регулируют ее активность.

Миозин образован двумя фрагментами:

- *легкий меромиозин* состоит из агрегированных нерастворимых α -спиральных фибрилл. Он не обладает АТФазной активностью и не связывается с F-актином;

- *тяжелый меромиозин* (ТММ) представляет собой растворимый белок с молекулярной массой — 340 кДа, содержащий и фибриллярный, и глобулярный фрагменты. Он обладает АТФазной активностью и связывается с F-актином.

ТММ образован двумя субфрагментами — S-1 и S-2. S-1 характеризуется молекулярной массой 115 кДа, проявляет АТФазную активность, в отсутствие АТФ связывает актин. Активность S-1 и ТММ при добавлении F-актина возрастает в 100–200 раз. F-актин резко ускоряет освобождение аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата (Фн), продуктов действия миозиновой АТФазы. Хотя F-актин сам по себе не влияет на гидролиз АТФ, его способность стимулировать освобождение продуктов АТФазной реакции обеспечивает значительное увеличение общей скорости катализа. Другие белки присутствуют в меньших количествах: α -актинин, β -актинин, десмин, коннектин, виментин. α -актинин (обнаруживаемая в зоне Z-линии белковая молекула, к которой присоединяются концы F-актиновых молекул тонких филаментов). S-2 имеет фибриллярную структуру, не проявляет АТФазной активности и не связывает F-актин.

1.2. СОКРАТИМОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Сокращением мышечного волокна управляют двигательные нейроны, которые выделяют нейромедиатор ацетилхолин в нервно-мышечные синапсы. Ацетилхолин диффундирует через синаптическую щель и взаимодействует с холинэргическими рецепторами плазматической мембраны мышечных клеток. Открываются трансмембранные ионные каналы, происходит деполяризация клеточной мембраны. Потенциал действия быстро распространяется по всем направлениям, возбуждая все мышечные клетки. Цикл сокращения мышечного волокна реализуется в течение нескольких миллисекунд.

Деполяризация плазматической мембраны передается через Т-трубочки на потенциал-управляемый мембранный белок SR-foot прилегающей мембраны CP. SR-foot открывает кальциевые каналы, ионы Ca^{2+} выбрасываются из CP в пространство между филаментами актина и миозина. Выброс ионов Ca^{2+} запускает механизм процесса сокращения миофибрилл. В расслабленной мышце комплекс тропонина (субъединицы — Т, С, I) с ТРМ препятствует взаимодействию миозиновых головок с актином.

Быстро поступивший в цитоплазму Ca связывается с С-субъединицей тропонина. Это приводит к конформационной перестройке в тропонине, и тропонин-тропомиозиновый комплекс разрушается. На молекуле актина открываются миозин-связывающие участки, что инициирует цикл мышечного сокращения (рис. 3).

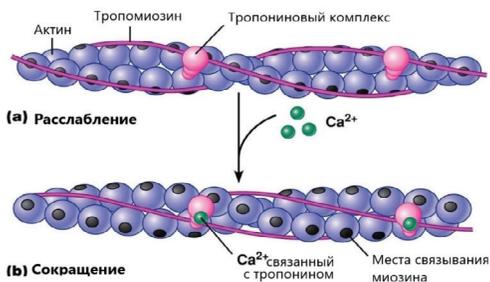


Рис. 3. Схематическое изображение цикла мышечного сокращения¹

¹Источник: <https://clck.ru/38pWVr>.

Выход Ca из CP регулируется через рецепторы рианодин-чувствительного канала (RyR2). Изменения мембранного потенциала открывают потенциалозависимые кальциевые каналы, в кардиомиоцитах незначительно повышается концентрация Ca. Он активирует рецепторы RyR2 и выходит из депо в цитозоль (кальций-индуцированная мобилизация Ca). В момент расслабления кардиомиоцитов Ca²⁺-АТФаза (SERCA2a) закачивает ионы Ca²⁺ в CP, где их связывает сердечная изоформа белка кальсеквестрина. Белок фосфоламбан регулирует активность SERCA2a, нефосфорилированная форма фосфоламбана блокирует SERCA2a. Норадrenalин через цАМФ-зависимую протеинкиназу (ПК) А путем фосфорилирования фосфоламбана снимает его ингибирующий эффект на SERCA2a, облегчая таким образом процесс расслабления мышечного волокна и увеличивая эффективность сокращения.

Для предотвращения избыточного депонирования Ca те катионы, которые проникли в клетку через плазмолемму, должны быть выведены во внеклеточное пространство. Натрий-кальциевый анионообменник осуществляет обмен внутриклеточного Ca на внеклеточный Na [31].

! Обратите внимание

1. Эффектором действия является только ионизированный Ca, концентрация которого в крови составляет половину от референтной нормы 2,25–2,75 ммоль/л. Доля ионизированного Ca зависит от содержания транспортирующего альбумина; при снижении альбумина уровень ионизированного Ca повышается, а при повышении альбумина, например, вследствие потери жидкости, уровень ионизированного Ca снижается.

2. Мутация гена фосфоламбана является одной из причин дилатационной кардиомиопатии, характеризующейся диффузным поражением миокарда с дилатацией (расширением) полостей сердца и резким снижением сократительной функции сердца.

3. Йодсодержащие гормоны T₃ и T₄ активируют гены, кодирующие Ca²⁺-, Na⁺-, K⁺-АТФазу, α1-адренорецептор, глюкозы транспортер

(ГЛЮТ), ПНФ. При повышенном содержании в крови T_3 и T_4 в кардиомиоцитах подавляется синтез тяжелой β -цепи и увеличивается экспрессия гена, кодирующего тяжелую α -цепь сердечного миозина [18].

Механизм мышечного сокращения

Сокращение мышечных волокон обусловлено продольным скольжением толстых миозиновых и тонких актиновых филаментов относительно друг друга.

Скользкая модель мышечного сокращения основана на фундаментальном положении о том, что длина как толстых, так и тонких филаментов остается постоянной и в покое, и во время сокращения. При активации саркомера нити актина и миозина начинают взаимодействовать между собой на уровне соединяющих мостиков, в результате чего нити актина продвигаются глубже внутрь полосы А. В течение всего сокращения ширина полосы А остается постоянной, в то время как полоса I становится уже, а линии Z двигаются по направлению друг к другу.

В результате осуществляется следующий цикл последовательных реакций:

1) АТФ связывается с головкой миозина, образуя комплекс «миозин — АТФ», инициируя отсоединение прочно связанной головки миозина от актиновой нити;

2) кальций-зависимая АТФаза головки миозина гидролизует АТФ до АДФ и Фн в отсоединенном состоянии актина и миозина;

3) химическая энергия, выделяемая при гидролизе АТФ в миозиновой головке, превращается в механическую работу, вызывая образование нового мостика между миозином с соседней молекулой актина;

4) актин ускоряет выброс из активного центра миозина АДФ и фосфата — продуктов гидролиза АТФазной реакции. Это приводит к преобразованию аллостерического напряжения и изменению конформации головки миозина, которое действует подобно гребку весла. Во время «гребка» миозиновые головки отклоняются на определенный угол от оси и перемещают миозиновый филамент вдоль актинового филамента по направлению к Z-диску;

5) АДФ и Фн отсоединяются от миозина. Цикл повторяется до тех пор, пока имеется АТФ (рис. 4).

На один рабочий цикл мостика расходуется одна молекула АТФ. При истощении АТФ в мышце все миозиновые головки не отсоединяются от актиновой нити — мышца остается жесткой, не расслабляется, такое состояние называется *rigor* (лат. *rigor mortis* — трупное окоченение).

500 миозиновых головок толстого филамента в результате каждого «гребка» вызывают смещение на 10 нм. Во время сильных сокращений частота «гребков» происходит примерно 5 раз в секунду. При каждом цикле гидролиза АТФ головки миозина взаимодействуют со следующими молекулами актина, за счет чего и происходит взаимное скольжение миозиновых и актиновых филаментов, то есть сокращение мышечного волокна.

В отсутствие последующего стимулирования АТФ-зависимые кальциевые насосы мембраны СР быстро снижают концентрацию ионов Ca^{2+} до исходного уровня. Как следствие, комплекс «Са — ТпС» диссоциирует, тропонин восстанавливает исходную конформацию, место связывания миозина на актине блокируется и мышца расслабляется [38].

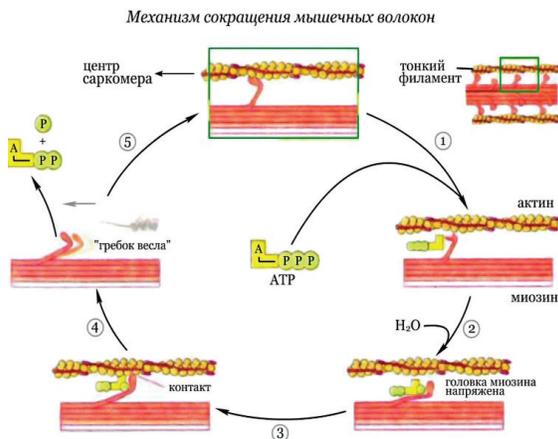


Рис. 4. Механизм сокращения мышечных волокон¹

¹Источник: <https://clck.ru/372xv4>.

Глава 2. Процессы энергообеспечения миокарда

Непрерывная работа сердца возможна только благодаря совершенству энергетического обеспечения основных его функций — расслабления и сокращения.

Процесс преобразования энергии в миокарде проходит в несколько этапов.

Первый этап — освобождение энергии в ходе биологического окисления.

Биологическое окисление — окисление веществ в организме, сопровождающееся освобождением энергии в виде АТФ, необходимой для осуществления клеткой своих функций. Биологическое окисление может быть организовано двумя путями: анаэробным (без участия кислорода) и аэробным (с участием кислорода). Анаэробный путь окисления локализован в цитоплазме и основан на использовании углеводов (глюкозо-6-фосфата), он заканчивается образованием лактата. Для миокарда этот путь не характерен. Аэробный путь может использовать все основные низкомолекулярные субстраты крови (глюкозу, аминокислоты, высшие карбоновые кислоты), локализовав их в митохондриях, и заканчивается обязательно восстановлением кислорода и образованием воды. Запасов энергии (АТФ) в рабочем кардиомиоците практически нет. В условиях прекращения синтеза АТФ в миокарде его запасы истощаются за несколько секунд. Нарушение любого этапа биологического окисления, приводящее к прекращению синтеза АТФ, приводит к гибели клеток.

Второй этап — превращение свободной энергии окисления в химическую энергию фосфатных связей макроэргов — АТФ, креатинфосфата (КФ).

Третий этап — преобразование энергии АТФ в энергию напряжения актомиозиновых миофибрилл, то есть в энергию напряжения миокарда, трансформирующуюся в работу сердца.

В качестве главных энергетических субстратов для сердца выступают ЖК, 70–80 %, и глюкоза, 20–25 % [41]. Также сердце может использовать для синтеза энергии лактат, аминокислоты и кетоновые тела.

Превращение питательных веществ в АТФ происходит в организме в 4 этапа:

- I этап — переваривание в желудочно-кишечном тракте;
- II этап — промежуточный этап с образованием универсального вещества — ацетил-КоА;
- III этап — ЦТК;
- IV этап — окислительное фосфорилирование (рис. 5).

I и II этапы являются специфическими для питательных веществ, тогда как III и IV этапы являются общими для всех питательных веществ в организме.

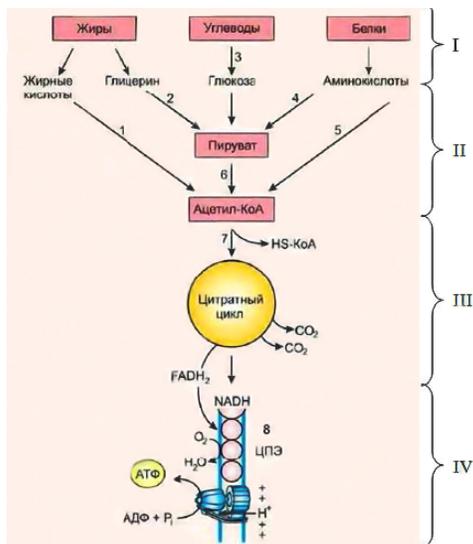


Рис. 5. Фосфорилирование¹

¹Источник: <https://clck.ru/38pWXL>.

2.1. ЦТК

В матриксе митохондрий универсальное для процесса аэробного биологического окисления вещество *ацетил-КоА* (активная форма уксусной кислоты) взаимодействует с оксалоацетатом (шавелеуксусной кислотой, ЦУК), вступает в комплекс реакций ЦТК с образованием 1 молекулы гуанозинтрифосфата (ГТФ), 3 молекул $\text{НАДН} + \text{H}^+$, 1 молекулы флавинадениндинуклеотида — ФАДН_2 (НАДН_2 и ФАДН_2 — восстановленные формы, переносчики электронов). Метаболизм ацетил-КоА в ЦТК лимитируется наличием ЦУК, обмен которого, в первую очередь, связан с обменом углеводов. На рисунке 6 представлена общая схема энергетического обмена в аэробных условиях.

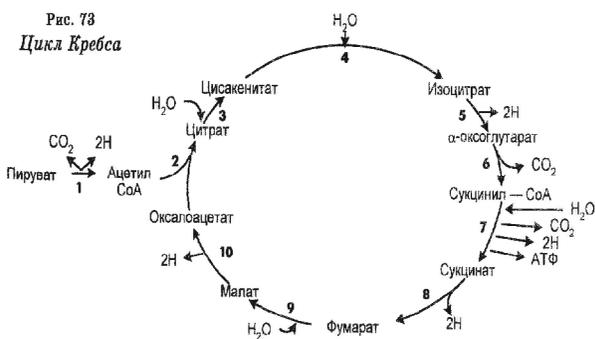


Рис. 6. Схема реакций ЦТК²

ЦТК является процессом окисления ацетил-КоА — универсального продукта катаболизма углеводов, жиров и белков. ЦТК протекает в митохондриях с участием 8 ферментов, которые локализованы в матриксе в свободном состоянии или на внутренней поверхности внутренней мембраны. В ЦТК участвуют 5 витаминов В_1 , В_2 , РР, пантотеновая и липоевая кислоты в виде коферментов тиаминпирофосфата (ТПФ), флавинадениндинуклеотида окисленного (ФАД), никотинамидадениндинуклеотид окисленного (НАД^+), ацетил-КоА и липоата.

²Источник: <https://clck.ru/38pWYC>.

Основной функцией ЦТК является образование водородных эквивалентов, которые в цепи окислительного фосфорилирования обеспечивают синтез макроэнергических соединений. ЦТК интегрирует все виды обмена веществ, выполняет ведущую роль в процессах глюконеогенеза, переаминирования, деаминирования аминокислот, липогенеза и синтеза гема.

Регуляция ЦТК осуществляется с участием 4 регуляторных ферментов: цитратсинтазы, изоцитратдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы (α -КГ ДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ). ЦТК ингибируется в основном НАДН₂, который является продуктом ЦТК и должен окисляться в цепи окислительного фосфорилирования. Активируют ЦТК в основном НАД⁺ и АДФ, повышение концентрации которых указывают на активное использование продуктов биологического окисления в метаболических процессах.

Реакции ЦТК

1. Цитратсинтаза локализуется в матриксе митохондрий, ее активируют ЩУК, НАД⁺; ингибируют АТФ, НАДН₂, сукцинил-КоА, цитрат.



2. Аконитаза локализуется в матриксе митохондрий.



3. Изоцитратдегидрогеназа локализуется в матриксе митохондрий, ее активируют Са, аденозинмонофосфат (АМФ), АДФ,

НАД⁺; ингибируют АТФ, НАДН₂. Эта окислительно-восстановительная реакция самая медленная в ЦТК.



4. α-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс осуществляет сложный окислительно-восстановительный процесс.

Комплекс состоит из 3 ферментов и содержит 5 коферментов: тиаминдифосфат, кофермент А, липоевую кислоту, НАД⁺, ФАД.

α-КГ ДГ активируется Са, ингибируется сукцинил-КоА, АТФ, НАДН₂.



В результате реакции образуется НАДН+Н⁺ и сукцинил-Коа-макроэргическое соединение. С его участием в следующей реакции происходит субстратное фосфорилирование.

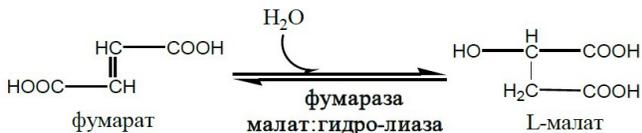
5. Реакция субстратного фосфорилирования приводит к образованию ГТФ.



6. СДГ-флавопротеин, содержащий Fe₂S₂, связан с внутренней мембраной митохондрии. Ее ингибирует ЩУК и сукцинил-КоА.



7. Фумараза локализуется в матриксе митохондрий.



8. Последняя окислительно-восстановительная реакция возвращает ЩУК для следующего оборота ЦТК.

Малатдегидрогеназа локализуется в матриксе митохондрий.



Образовавшиеся молекулы ЩУК реагируют с новой молекулой ацетил-КоА, и цикл повторяется вновь.

Энергетический баланс одного оборота ЦТК

В четырех окислительно-восстановительных реакциях ЦТК образуются восстановленные нуклеотиды 3 НАДН₂ и 1 ФАДН₂, которые направляются далее в дыхательную цепь окислительного фосфорилирования. При переносе электронов от 1 НАДН₂ до кислорода образуется 3 АТФ с участием 1 ФАДН₂—2 АТФ. Из 1 ГТФ, образующейся в ЦТК за счет субстратного фосфорилирования, синтезируется 1 АТФ. Таким образом, за один цикл ЦТК получается 12 АТФ = 3 НАДН₂ · (3 · 3 = 9 АТФ) + 1 ФАДН₂ · (2 АТФ) + 1 ГТФ [10].

Ресурс для ЦТК составляют дополнительные реакции образования ЩУК. Кроме того, что ЩУК регенерирует в ЦТК, также

она синтезируется из ПВК в реакции карбоксилирования углекислым газом и может получаться из аспарагиновой кислоты с участием фермента АСТ в обратимой реакции трансаминирования [10].

В ЦТК участвуют 8 ферментов, в составе которых коферменты ТПФ, ФАД, НАД^+ , НС-КоА , липоат. Коферменты синтезируются из витаминов В_1 , В_2 , РР, пантотеновой и липоевой кислот, соответственно. Активность реакций ЦТК зависит во многом от обеспеченности организма вышеназванными витаминами. Так, α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс включает в себя 5 коферментов в порядке их действия: ТПФ, липоевая кислота, кофермент А, ФАД, НАД^+ .

2.2. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

Окисление субстратов тканевого дыхания сопровождается образованием восстановленных форм коферментов НАДН_2 и ФАДН_2 , которые затем отдают электроны в редокс-цепь окислительного фосфорилирования для осуществления синтеза АТФ из АДФ и ФН.

Синтез АТФ из АДФ и $\text{Н}_3\text{РО}_4$, протекающий сопряженно с окислением НАДН и ФАДН_2 в ЭТЦ, называется *окислительным фосфорилированием* (рис. 7).

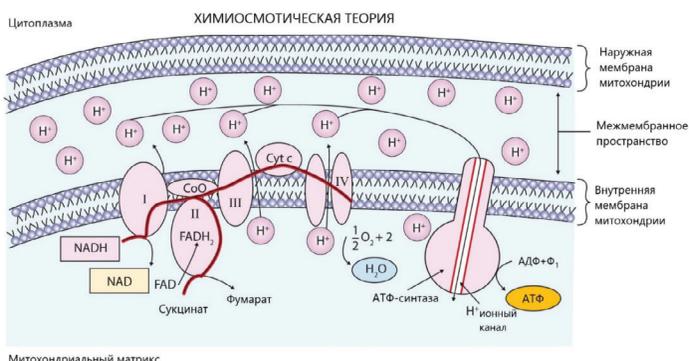


Рис. 7. Цепь переноса электронов в митохондриях¹

¹Источник: <https://clck.ru/38pWZ3>.

Дыхательная цепь — последовательная цепь ферментов, осуществляющих перенос электронов от окисляемых субстратов к молекулярному кислороду — конечному акцептору электронов. Ферменты дыхательной цепи расположены на внутренней мембране митохондрий. Дыхательная цепь включает 4 мультиферментных комплекса.

Комплекс I осуществляет перенос электронов от НАДН к убихинону (коэнзиму Q). Комплекс I (НАДН-дегидрогеназа) состоит из 42 различных полипептидных цепей и включает в качестве простетической группы флавопротеин и не менее шести железо-серных центров. Одновременно перенос электронов сопровождается выкачиванием ионов водорода (протонов) в межмембранное пространство митохондрии. Строение и состав ЭТЦ представлен на рисунке 7.

Комплекс II (СДГ) переносит электроны от сукцината через флавопротеин и железо-серные центры II комплекса также на убихинон Q. СДГ является ферментом цикла лимонной кислоты и прочно связана с митохондриальной мембраной. Этот же комплекс получает электроны в результате β -окисления активных форм ЖК в матриксе митохондрий. Комплекс II по составу меньше, чем комплекс I, включает 5 простетических групп 2 типов и 4 субъединицы, включающие гемовые группы.

Убихинон (КоQ) — жирорастворимое витаминоподобное вещество, синтезируется в организме, способно легко диффундировать в гидрофобной фазе внутренней мембраны митохондрий. Биологическая роль коэнзима Q — перенос электронов в дыхательной цепи от флавопротеинов (комплексы I и II) к цитохромам (комплекс III).

Действия I и II комплексов направлено на восстановление убихинона до убихинона QH₂, который затем окисляется III комплексом. Коэнзим Q, попавший в организм в качестве лекарственного препарата, способен встраиваться в мембрану митохондрий.

Комплекс III (комплекс цитохромов BC₁, или убихинон-цитохром-с-оксиредуктаза) переносит электроны от восстановленного дигидроубихинона на цитохром C и осуществляет од-

новременно транспорт протонов из матрикса в межмембранное пространство. В результате окисление убухинона QH₂ до Q приводит к восстановлению 2 молекул цитохрома С. При прохождении каждой пары электронов через комплекс III из матрикса высвобождается 4 протона.

Цитохром С — водорастворимый внутримембранный белок с одной гемовой группой, может быть элюирован из внутренней мембраны без ее повреждения. Поступление электронов на гем цитохрома С от комплекса III приводит к передвижению цитохрома С к комплексу IV и передаче электронов на его активный центр, содержащий 2 атома меди (Cu). Цитохром С — лекарственный препарат.

Комплекс IV (цитохромоксидаза) переносит электроны от цитохрома С на последний акцептор, молекулу O₂, восстанавливая его до 2 O⁻, в результате чего при взаимодействии с ионами водорода образуется вода (в сутки синтезируется около 300–500 мл эндогенной воды). Разность концентраций протонов по обе стороны внутренней митохондриальной мембраны создает противоположные заряды на сторонах внутренней мембраны: положительный заряд вследствие накопления протонов на наружной стороне и отрицательный на внутренней. Одновременно создается разность величин рН. Разность зарядов и величин рН по обе стороны мембраны создает электрохимический потенциал, который соответствует энергии, высвобождающейся при переносе электронов в дыхательной цепи. Градиент концентрации ионов водорода служит движущей силой синтеза АТФ из АДФ и Фн под действием фермента АТФ-синтазы (F₀F₁), расположенного на внутренней мембране митохондрий. Поток протонов должен вернуться через F₀ канал АТФазы; энергия переноса протонов обеспечивает синтез АТФ.

Действие АТФ-синтазы осуществляется по своеобразному вращательному механизму. Механизм вращательного катализа заключается в том, что при каждом переносе протонов из мембранного пространства в матрикс митохондрий через канал F₀ происходит изменение конформации 3 центров связывания нуклеотидов в компоненте F₁. Имеются конформация, при которой происходит связывание АДФ и Фн, и конформация, обеспечивающая освобож-

дение продукта с поверхности фермента. Таким образом, энергия протон-движущей силы использует работу АТФ-синтазы — образование и освобождение АТФ (рис. 8).

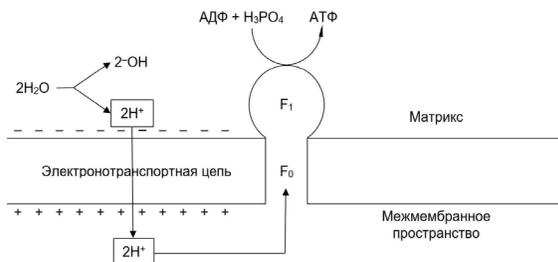


Рис. 8. Схема синтеза АТФ¹

На синтез АТФ тратится не более 50 % выделенной энергии, что соответствует максимуму 3 молям АТФ при переносе электронов от НАДН по всей длине ЭТЦ. Перенос электронов через ФАД-зависимую дегидрогеназу сопровождается синтезом 2 АТФ. Рисунок 9 иллюстрирует связи ЦТК и ЭТЦ [3].

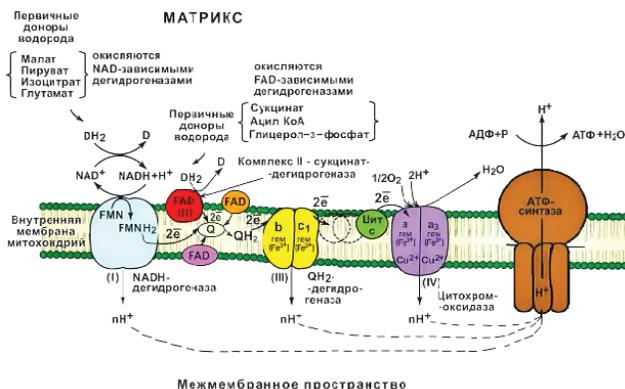


Рис. 9. Общая схема сопряжения в системе аэробного энергообмена²

¹Источник: <https://rally36.ru/foto/gde-v-mitochondriyah-proishodit-sintez-atf-v-krestah.html>.

²Источник: <https://ppt-online.org/606741>.

Вещества, блокирующие перенос электронов, называются ингибиторами. Участок (НАДН+H⁺/флаavinмоноклеотид (ФМН)) является наиболее чувствительным к действию гипоксии и ингибиторов (барбитуратов, прогестерона). Поэтому в кардиомиоцитах самая высокая активность фермента СДГ (ЦТК) и самая высокая концентрация цитохрома С в сравнении с другими тканями, это обеспечивает перенос электронов на этом участке цепи без участия I комплекса [4].

Препараты на основе янтарной кислоты и цитохрома С нашли применение в клинике. Если в присутствии посторонних веществ перенос протонов из межмембранного пространства происходит не через АТФ-синтазу, а в любом другом месте, то перенос электронов не сопровождается синтезом АТФ, возникает процесс *разобщения*. Эндогенными разобщителями являются адреналин, тиреоидные гормоны, билирубин, термогенин — белок бурой жировой ткани.

Глава 3. Липиды, углеводы, белки в энергетическом обмене миокарда

3.1. МЕТАБОЛИЗМ ВЫСШИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

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 ЖК постоянно, — миокард. При физической нагрузке метаболизм СЖК возрастает, в то время как при гипоксии или ишемии доля метаболизма ЖК снижается. Основным субстратом служит либо глюкоза, поступающая в клетки извне, либо внутриклеточный гликоген. Участие липидов в энергетическом обмене возможно только в аэробном биологическом окислении при наличии кислорода [35].

Этапы катаболизма липидов с образованием АТФ в сердце

1-й этап: переваривание в желудочно-кишечном тракте. Происходит гидролиз представителей липидов (триглицеридов, фосфолипидов (ФЛ)) до составляющих их компонентов (глицерин, ЖК), которые потом всасываются в кровь и включаются в промежуточный обмен. Основной процесс переваривания липидов происходит в тонкой кишке.

Для переваривания липидов необходимы физико-химические процессы эмульгирования, наличие ферментов липаз и фосфолипаз и создание слабощелочной среды:

1) эмульгированию способствуют щелочная среда и соли желчных кислот. Физиологичная работа желчного пузыря обеспечивает желчеотделение, которое стимулируется гормоном холецистокинином. Соли желчных кислот (конъюгированные желчные кислоты с глицином или таурином) в щелочной среде снижают поверхностное натяжение липидных капель, в результате крупные капли распадаются на множество мелких. Происходит эмульгирование, необходимое для увеличения площади поверхности соприкосновения липидных капель с ферментами;

2) физиологичная работа поджелудочной железы. Гидролиз триглицеридов осуществляет панкреатическая липаза. Панкреатическая липаза синтезируется вместе с белком колипазой. Колипаза образуется в неактивном виде и в кишечнике активируется трипсином путем частичного протеолиза. Колипаза своим гидрофобным доменом связывается с поверхностью липидной капли, а гидрофильным доменом способствует максимальному приближению активного центра панкреатической липазы к триглицеридам, что ускоряет их гидролиз. Превращение неактивной колипазы в активную осуществляет фермент трипсин за счет частичного протеолиза. Удаляемый при протеолизе пентапептид носит название энтеростатин, его поступление в кровь сопровождается снижением чувства голода [35].

Водонерастворимые продукты гидролиза липидов всасываются в тонкой кишке в виде мицелл. Мицеллы сближаются со щеточной каймой энтероцитов, и липидные компоненты мицелл (2-моноацилглицерин, 1-моноацилглицерин, ЖК, холестерин и другие) диффундируют через мембраны внутрь клеток энтероцитов. ЖК с короткой и средней цепью всасываются без участия мицелл, в основном в тонкой кишке. В энтероцитах формируются липопротеиды хиломикроны.

Нарушение переваривания липидов тормозит их всасывание, что приводит к увеличению количества липидов в фекалиях: возникает стеаторея (жирный стул). В норме в фекалиях липидов содержится не более 5%. При стеаторее одновременно нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и незаме-

нимых полиненасыщенных ЖК (витамин F) [40], поэтому развиваются гиповитаминозы жирорастворимых витаминов. Избыток липидов связывает вещества нелипидной природы (белки, углеводы, водорастворимые витамины) и препятствует их перевариванию и всасыванию. Возникают гиповитаминозы по водорастворимым витаминам, белковое и углеводное голодание. Непереваренные белки подвергаются так называемому гниению в толстой кишке, их метаболизирует микрофлора и образует ряд токсичных для организма соединений.

Доставка к миокарду. СЖК транспортируются кровью либо в соединении с альбумином, если извлекаются из жировых запасов адипоцитов. В абсорбтивный период они доставляются к миокарду хиломикронами в составе триглицеридов; в начале постабсорбтивного периода содержатся в составе триглицеридов в липопротеидной фракции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Хиломикроны — это представители липопротеинов крови, особые структурные образования, которые синтезируются в энтероцитах из продуктов переваривания липидов пищи. Хиломикроны на 73–93% состоят из триглицеридов и эфиров холестерина, содержат 2% белка; маркирующий их белок обозначают В48 (рис. 10). Из энтероцитов хиломикроны выделяются в лимфатические сосуды, затем попадают в кровь на уровне грудного протока. Незрелые хиломикроны в плазме крови получают от липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) белки-апопротеины Е, С-II, становятся зрелыми и могут усваиваться тканями. Рецепторы и фермент липопротеинлипаза, находящиеся на эндотелии, узнают хиломикроны по апопротеину С-II, гидролизуют триглицериды в составе хиломикрона до глицерола и СЖК. Глицерол переносится в печень, а ЖК идут на окисление в ткани, в том числе в кардиомиоциты, для энергообразования. После удаления основной части триглицеридов (ТГ) фракция хиломикронов становится «остаточной», образуются ремнантные хиломикроны, которые через рецепторы на печени к аполипопротеин Е поглощаются ей. ЛПОНП синтезируются в печени из состава остаточных хиломикронов и в результате собственного липогенеза на фоне инсулина. Липидная фракция

крови ЛПОНП содержат до 55 % ТГ, 18 % ФЛ, 17 % холестерина и 10 % белка, в том числе белка-маркера этой фракции — апопопротеин В-100. ЛПОНП, выделяясь из печени в кровь, являются незрелыми, но после присоединения от ЛПВП апопротеинов С-II и Е становятся зрелыми. Их усвоение тканями аналогично хиломикронам. Когда в крови снижается содержание ЛПОНП, в адипоцитах наступает липолиз, СЖК связываются с альбумином и поступают в кардиомиоциты.

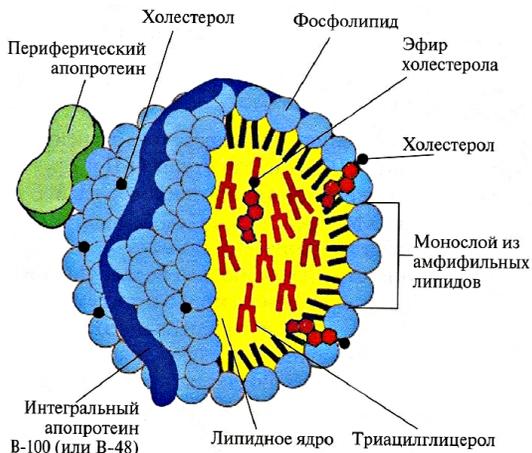


Рис. 10. Строение липопротеина (хиломикрон или ЛПОНП)¹

2-й этап: промежуточный. На этом этапе происходит синтез ацетил-КоА из ЖК.

СЖК поступают в клетку путем пассивного транспорта за счет градиента концентрации через мембрану (сарколемму). Перенос ЖК через сарколемму может происходить по нескольким механизмам (рис. 11). В настоящее время основное внимание уделяют первому из них — транспорту длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ ЖК) с помощью переносчиков, к которым относят транспортный белок CD36 — кластер дифференцировки 36, FATP —

¹Источник: <https://clck.ru/38pWb2>.

транспортный белок ЖК, FABPm — мембранный белок, связывающий ДЦ ЖК.

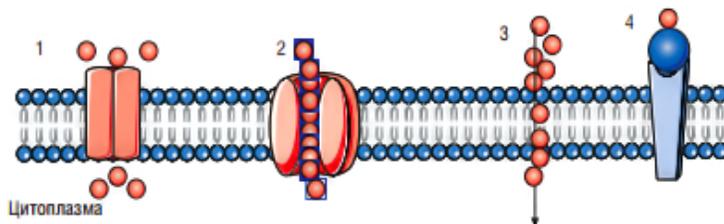


Рис. 11. Механизмы транспорта ЖК в кардиомиоциты:

- 1 — транспорт ДЦ ЖК с помощью переносчика (CD36, FATP, FABPm);
- 2 — транспорт по водной поре короткоцепочечных ЖК; 3 — диффузия жирорастворимых ДЦ ЖК; 4 — эндоцитоз комплекса «альбумин — ДЦ ЖК»¹

В цитоплазме кардиомиоцитов нерастворимые в воде СЖК «активируются», то есть ферментативно с участием АТФ образуется водорастворимый комплекс ацилкоэнзим А (ацил-КоА).

ЖК с цепями из 12 и менее атомов углерода попадают в митохондрии без помощи мембранных переносчиков. ЖК из 14 и более атомов углерода — это большинство СЖК, получаемых с пищей, они не способны проникнуть через внутреннюю мембрану митохондрий. Их перенос осуществляется с помощью карнитинового челнока. Работа карнитинового челнока сводится к следующему: под влиянием фермента карнитин-пальмитоилтрансферазы-1, локализованного на наружной мембране митохондрий, происходит перенос длинноцепочечного ацила с КоА на карнитин, в результате образуется комплекс длинноцепочечного ацил-карнитина. Этот комплекс транспортируется переносчиком — ацил-карнитин-карнитин транслоказой — через внутреннюю мембрану митохондрий в обмен на карнитин, который находится в митохондриях. Стехиометрия такого обмена составляет 1:1. Внутри митохондрий длинноцепочечный ацильный остаток с помощью фермента карнитин-пальмитоилтрансферазы-2 переносится с длинноцепочечного ацил-карнитина на КоА митохондрий (рис. 12).

¹Рисунок Л. А. Каминской.

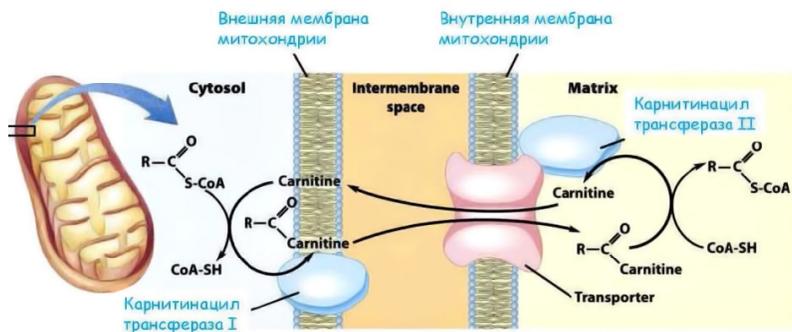


Рис. 12. Перенос длинноцепочечного ацил-КоА из цитоплазмы в митохондрию²

Карнитин поступает с пищей или синтезируется в организме из незаменимых аминокислот (не синтезируемых в организме, поступающих только с пищей) лизина и метионина с участием витамина С.

Образовавшийся длинноцепочечный ацил-КоА подвергается β-окислению, в результате которого последовательно за один цикл окисления от молекулы ЖК отщепляется ацетил-КоА (CH₃ — CO-SКоА, остаток уксусной кислоты, связанный с КоА).

При окислении пальмитиновой кислоты C₁₆ H₃₂ O₂ образуется 130 АТФ.

Суммарное уравнение β-окисления пальмитоил-КоА:



3-й этап метаболизма СЖК — ЦТК в миокарде.

Большую важность представляет состоятельность мембраны не только кардиомиоцита, но и мембран митохондрий, учитывая расположение ферментов цепи переноса электронов на внутренней мембране митохондрий. Все мембраны состоят из ФЛ, их содержание варьируется от 40 до 90 % общего количества липидов.

²Источник: <https://clck.ru/38pWcK>.

В состав ФЛ входят насыщенные и ненасыщенные ДЦ ЖК. Основные насыщенные ЖК ФЛ — пальмитиновая (С16:0) и стеариновая (С18:0). Насыщенные ЖК могут синтезироваться в организме человека при необходимости, то есть эти ЖК являются заменимыми. Из ненасыщенных в организме могут синтезироваться только мононенасыщенная ЖК — олеиновая (С18:1), в меньшем количестве — пальмитолеиновая (С16:1). Полиненасыщенные ЖК являются незаменимыми (ЭС), то есть в организме синтезироваться не могут, и должны поступать в организм с пищей, доставляются к клеткам с помощью ЛПВП в составе ФЛ [35].

ЭС полиненасыщенные ЖК являются субстратами для синтеза эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и липоксины). В зависимости от того, какие поли-ЖК будут поступать с пищей, такие будут синтезироваться эйкозаноиды (табл. 1).

В условиях алиментарного дефицита в пище ЭС поли-ЖК предшественником эйкозаноидов становится омега-9 С20:3 (эйкозатриеновая поли-ЖК), из нее клетки синтезируют простагландины и тромбоксаны группы 1 (ПГЕ1, ПГФ1, ТОА1) и лейкотриены группы 3 (ЛТА3, ЛТС3, ЛТД3).

При наличии в пище только растительных масел, предшественником синтеза эйкозаноидов становится омега-6 С20:4 эйкозатетраеновая (арахидоновая ЭС поли-ЖК), из нее клетки синтезируют простагландины и тромбоксаны группы 2 — ПГД2, ПГЕ2, ПГФ2, ПГИ2 и ТХА2, и лейкотриены группы 4 — ЛТА4, ЛПВ4, ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4. При этом арахидоновая кислота конкурентно подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов из эндогенной С20:3 поли-ЖК.

При наличии в пище как растительных масел, так и рыбьего жира предшественником синтеза эйкозаноидов становится омега-3 С20:5 эйкозанпентаеновая ЭС поли-ЖК, из которой клетки синтезируют простагландины группы 3 — ПГД3, ПГЕ3, ПГФ3, ПГИ3, тромбоксаны ТОА3 и лейкотриены группы 5 — ЛТА5, ЛТВ5, ЛТС5.

Таблица 1

**Синтез эйкозаноидов из полиненасыщенных ЭС кислот
при различном их содержании в диете**

Физиологическая ситуация доступности ЭС полиненасыщенных ЖК	Полиненасыщенная ЖК, предшественник эйкозаноидов	Метаболиты-эйкозаноиды
Алиментарный дефицит в пище	Эйкозатриеновая омега-9 C20:3	Простагландины (ПГЕ1, ПГФ1)
		Тромбоксаны группы 1 TOA1
		Лейкотриены группы 3 (ЛТА3, ЛТС3, ЛТД3)
В пище только растительные масла	Эйкозатетраеновая арахидоновая омега-6 C20:4	Простагландины (ПГД2, ПГЕ2, ПГФ2, ПГИ2)
		Тромбоксаны группы 2 (ТХА2)
		Лейкотриены группы 4 (ЛТА4, ЛПВ4, ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4)
Растительные масла и рыбий жир	Тимнодоновая омега-3 C20:5	Простагландины группы 3 (ПГД3, ПГЕ3, ПГФ3, ПГИ3)
		Тромбоксаны (ТОА3)
		Лейкотриены группы 5 (ЛТА5, ЛТВ5, ЛТС5)

Простагландины, тромбоксаны и лейкотриены, синтезированные из разных ЭС полиненасыщенных ЖК, отличаются функциональной активностью: тромбоксаны группы 2 слабо активируют агрегацию тромбоцитов, тромбоксаны группы 1 выражено активируют агрегацию тромбоцитов, тромбоксаны группы 3 обладают антиагрегационным действием.

Простагландины группы 2 вызывают слабую дилатацию артерий, простагландины группы 1 инициируют вазоспастиче-

скую реакцию, простагландины группы 3 обладают вазодилатационным действием.

Лейкотриены группы 3 обладают выраженным провоспалительным действием, лейкотриены группы 4 не влияют на реакцию воспаления, лейкотриены группы 5 обладают выраженным противовоспалительным действием.

! Обратите внимание

Увеличение содержания в потребляемой пище омега-3 ЭС полиненасыщенных ЖК через синтезированные простагландины группы 3, тромбоксаны группы 3 и лейкотриены группы 5 приводит к вазодилатации сосудов, снижению агрегации тромбоцитов и противовоспалительному действию соответственно.

Одной из самых частых рекомендаций кардиологов, терапевтов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями является уменьшение потребления животных жиров и увеличения количества растительных жиров с целью антиатерогенного действия. Полиненасыщенные ЭС кислоты увеличивают возможность синтеза ФЛ и, следовательно, образования антиатерогенной фракции. Полиненасыщенные кислоты имеют преимущественное значение перед насыщенными кислотами в синтезе эфиров холестерина. Эфиры холестерина снижают атерогенность ЛПОНП и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Кроме этого, рекомендуется максимально уменьшить употребление *трансжиров* — жиров, содержащих в своем составе транс-изомеры ЖК (то есть ЖК с трансконфигурацией двойной связи). По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC), лидером по содержанию трансжиров и насыщенных ЖК остается фаст-фуд (особенно гамбургеры, чизбургеры и так далее) [43].

Трансполиненасыщенные ЖК имеют линейную конформацию, в отличие от изогнутой конформации цис-полиненасыщенных ЖК, которые лишены полезных свойств и даже обостряют их дефицит; нарушают структуру мембран, способствуют атеросклерозу (повышают ЛПНП и снижают ЛПВП).

Пути попадания трансислот в организм из состава гидрогенизованных масел и некоторых животных жиров при их различных видах обработок

Больше всего трансизомеров в жирах образуется в результате промышленного процесса — частичной гидрогенизации масел (реакции гидрирования). В этом процессе происходит присоединение водорода по двойным связям и образуются насыщенные ЖК. Но часть природных жидких цис-полиненасыщенных кислот изомеризуется в твердые трансизомеры. В небольших количествах трансизомеры образуются на одной из стадий рафинации масел — дезодорации. Этот процесс необходим для очистки масел от летучих соединений, придающих маслу характерные запахи и вкус.

Жиры жвачных животных коров, коз, овец. В составе мяса, молока, сыра и продуктов переработки масла содержатся трансизомеры. Обычное коровье сливочное масло содержит от 2 до 8 % трансизомеров, при определенных условиях может содержать и до 11 %.

Однако чем больше полиненасыщенных ЖК, тем быстрее может произойти их окисление активными формами кислорода (АФК), вызывая перекисное окисление липидов (ПОЛ). Естественным местом образования АФК в организме являются митохондрии, поскольку именно в них происходит процесс переноса электронов и восстановление кислородом. Для того, чтобы не допустить ПОЛ, сформировавшимся АФК, мембрана митохондрии содержит витамин Е, являющийся природным антиоксидантом.

3.2. МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ

Этапы катаболизма углеводов

1-й этап:

- ротовая полость. Переваривание углеводов начинается в ротовой полости при величине не ниже значения $pH = 6,8$ под

действием α -амилазы, гидролизующей в крахмале внутренние α -1,4-гликозидные связи с образованием крупных фрагментов — декстринов — и небольшого количества мальтозы и изомальтозы;

- желудок. Действие амилазы слюны прекращается в кислой среде ($\text{pH} < 4$) содержимого желудка, однако внутри пищевого комка активность амилазы может некоторое время сохраняться. Желудочный сок не содержит ферментов переваривания поли- и дисахаридов [43];

- тонкий кишечник. Различают два вида переваривания углеводов в тонком кишечнике — полостное и пристеночное. В двенадцатиперстной кишке кислое содержимое желудка нейтрализуется соком поджелудочной железы ($\text{pH} = 7,5-8,0$ за счет гидрокарбонатов). Под действием *панкреатической α -амилазы панкреатического сока* гидролизуются внутренние α -1,4-гликозидные связи в крахмале и декстринах с образованием мальтозы (2 остатка глюкозы, связанные α -1,4-гликозидной связью), изомальтозы (2 остатка глюкозы, связанные α -1,6-гликозидной связью) и олигосахаридов (3–8 остатков глюкозы, связанных α -1,4- и α -1,6-гликозидными связями).

Переваривание мальтозы, изомальтозы, олигосахаридов и пищевой сахарозы, состоящей из глюкозы и фруктозы, происходит под действием специфических ферментов — экзогликозидаз, образующих ферментативные комплексы (сахаразо-изомальтазный комплекс, гликоамилазный комплекс, β -гликозидазный комплекс) на поверхности эпителиальных клеток тонкого кишечника и осуществляющих пристеночное пищеварение.

Всасывание углеводов. Моносахариды всасываются эпителиальными клетками тощей и подвздошной кишок. Транспорт моносахаридов в клетки слизистой оболочки кишечника осуществляется путем диффузии (рибоза, ксилоза, арабиноза), облегченной диффузии с помощью белков переносчиков (фруктоза, галактоза, глюкоза) и вторично-активного транспорта (галактоза, глюкоза при их низкой концентрации в просвете кишечника). Вторично-активный транспорт галактозы и глюкозы из просвета кишечника в энтероцит осуществляется симпортом с Na. Через белок-переносчик Na движется по градиенту своей концентрации и переносит с собой

углеводы против их градиента концентраций [42]. Градиент концентрации Na создается Na^+/K^+ -АТФазой (рис. 13).

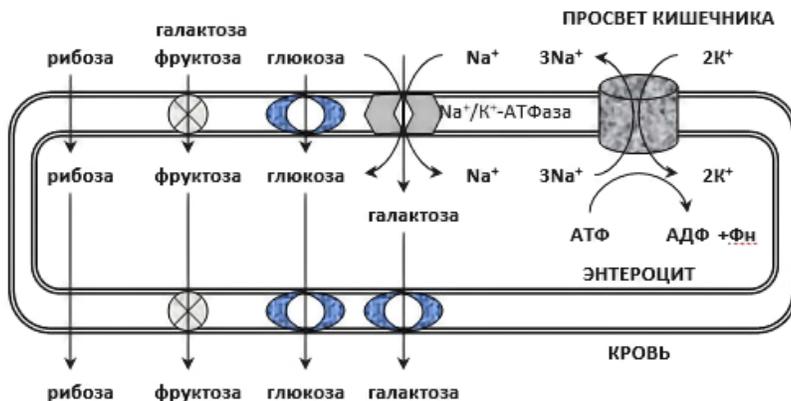


Рис. 13. Системы транспорта углеводов из кишечника¹

Скорость всасывания и транспорта в клетки различная: галактоза > глюкоза > фруктоза > другие моносахариды. Моносахариды выходят из энтероцитов в направлении кровеносного капилляра с помощью облегченной диффузии через белки-переносчики (ГЛЮТ-2, ГЛЮТ-5).

Нарушение переваривания и всасывания углеводов. Недостаточное переваривание и всасывание переваренных продуктов называют *мальабсорбцией*. Синдром мальабсорбции сопровождается осмотической диареей, усилением перистальтики, спазмами, болями, а также метеоризмом. Диарею вызывают нерасщепленные дисахариды или невсосавшиеся моносахариды в дистальных отделах кишечника, осмотически увеличивающие в этом отделе объем воды, а также органические кислоты, образованные микроорганизмами при неполном расщеплении углеводов. Это нарушение снижает обеспеченность всех тканей организма глюкозой, в том числе и миокарда.

¹ Рисунок Л. А. Каминской.

Транспорт глюкозы из крови в клетки. Глюкоза поступает в цитоплазму кардиомиоцита с участием специфических транспортеров — ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4, совместная работа которых обеспечивает поступление глюкозы в любых ситуациях. ГЛЮТ-1 относится к инсулиннезависимым транспортерам, таким образом, кардиомиоцит получает глюкозу и при гипогликемии, когда уровень инсулина низкий. Экспрессия рецептора ГЛЮТ-4 на наружной мембране усиливается под влиянием инсулина, и, соответственно, потребление глюкозы миокардом увеличивается. Пороговый уровень глюкозы в крови для миокарда — 4 ммоль/л, но инсулин снижает этот порог и увеличивает поглощение глюкозы. В клетку глюкоза поступает в виде фосфорного эфира. Фосфорилирование осуществляет фермент гексокиназа только вместе с ионами Mg^{2+} .



Гексокиназа в кардиомиоцитах связана не с клеточной мембраной, а с митохондриальной, и это обстоятельство способствует тому, что она не ингибируется субстратом глюкозо-6-фосфат, как это происходит в скелетных мышцах, а действует как глюкокиназа печени. Поступление глюкозы в сердце метаболически не ограничено.

2-й этап. Промежуточный: синтез ацетил-КоА из глюкозы. На рисунке 14 представлены пути обмена глюкозо-6-фосфата в кардиомиоците. Энергетический путь обмена начинается с метаболизма глюкозо-6-фосфата в цитоплазме (этап гликолиза), а затем продолжается в матриксе митохондрии после превращения пировиноградной кислоты (ПВК) в ацетил-КоА, который окисляется в ЦТК (схема на рисунке 6). В цитоплазме глюкоза подвергается последовательным реакциям гликолиза, в результате которых образуется пируват (анион ПВК). Реакции гликолиза не зависят от наличия кислорода. Судьба же пирувата полностью определяется кислородом: в физиологических условиях при избытке кислорода пируват поступает в митохондрии и превращается в ацетил-КоА под влиянием сложного пируватде-

гидрогеназного комплекса (ПДГ). В его составе коферменты ТДФ (активная форма витамина В₁, липоат, HS-КоА, НАД⁺, ФАД). Коферментный состав аналогичен α-кетоглутаратдегидрогеназному комплексу, участвующему ЦТК.

Важно отметить, что активность ПДГ тормозится ацетил-КоА независимо от того, образуется ли он в результате окисления пирувата или ДЦ ЖК.

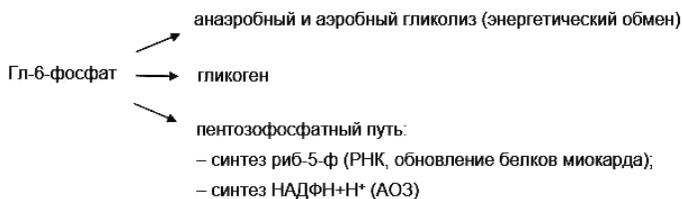
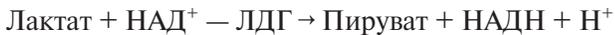


Рис. 14. Общие пути обмена глюкозы в кардиомиоците¹

Водителям сердечного ритма, которые генерируют потенциала действия, необходим полный этап анаэробного гликолиза до молочной кислоты. Метаболизм пейсмейкеров мало меняется при ингибировании аэробного дыхания (при гипоксии и даже аноксии, при использовании цианида), что обеспечивает непрерывную работу миокарда, особенно в первый период клинической смерти. Остальные тканевые структуры миокарда аэробные.

Изучен внутриклеточный перенос молочной кислоты с участием монокарбоксилатных переносчиков (МСТ) от одних клеток к другим, поскольку клетки миокарда могут работать в разном кислородном режиме. В миокарде присутствует МСТ-2 (но существует мнение, что и МСТ-1). Этот транспортер действует только в одном направлении, переносит лактат в митохондрии, где аэробный изофермент лактатдегидрогеназы (ЛДГ-1) окисляет лактат до пирувата. ЛДГ-1 расположена на внутренней части наружной мембраны митохондрии, связана с цитохромом С внутренней мембраны.

¹Рисунок Л. А. Каминской.



Также известно, что миокард при сохранении полного объема тканевого дыхания поглощает лактат из крови, аналогично включая его в энергетический процесс через пируват и окисляя затем НАДН в дыхательной цепи митохондрий. В условиях поддержания гомеостаза энергетическим субстратом для миокарда служит также лактат, который непрерывно продуцируется эритроцитами, а также мышцами при интенсивной работе, создающей в них состояние тканевой гипоксии.

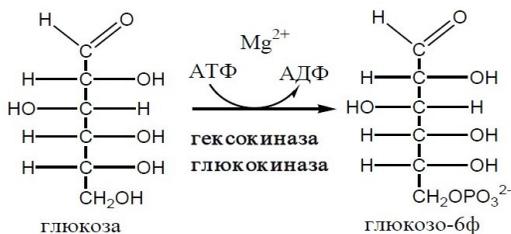
Гликолиз — главный путь катаболизма глюкозы (а также фруктозы и галактозы). Все его реакции протекают в цитозоле.

Аэробный гликолиз — это процесс окисления глюкозы до ПВК, протекающий в присутствии O_2 . *Анаэробный гликолиз* — это процесс окисления глюкозы до лактата, протекающий в отсутствие O_2 . Анаэробный гликолиз отличается от аэробного только наличием последней 11-й реакции, первые 10 реакций у них общие.

Этапы гликолиза. Традиционно выделяют 2 этапа:

- 1-й этап — подготовительный, в нем затрачивается 2 АТФ. Глюкоза фосфорилируется и в лизазной реакции (кофференттиаминпирофосфат) распадается на две фосфотриозы;
- 2-й этап сопряжен с синтезом АТФ. На этом этапе фосфотриозы превращаются в ПВК. Энергия этого этапа используется для синтеза 4 АТФ и восстановления 2 НАДН+H⁺, которые в аэробных условиях идут на синтез 6 АТФ, а в анаэробных условиях восстанавливают 2 ПВК до 2 молекул лактата.

Общие реакции аэробного и анаэробного гликолиза. 1. Гексокиназа (гексокиназа II, АТФ: гексозо-6-фосфотрансфераза). Ингибитор — глюкозо-6 ф, АТФ. Активатор — адреналин. Индуктор — инсулин.

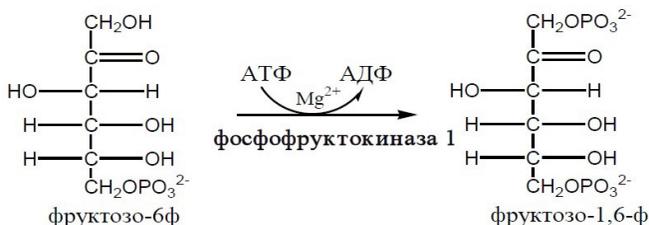


2. Фосфогексоизомераза (глюкозо-6-ф-фруктозо-6-ф-изомераза) осуществляет альдо-кетоизомеризацию открытых форм гексоз.

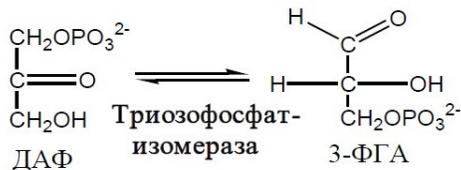


3. Фосфофруктокиназа-1 (АТФ: фруктозо-6-ф-1-фосфотрансфераза) осуществляет фосфорилирование фруктозы-6-ф. Реакция необратима и самая медленная из всех реакций гликолиза, определяет скорость всего гликолиза. Активируются: АМФ, фруктозо-2,6-дф (мощный активатор, образуется с участием фосфофруктокиназы 2 из фруктозы-6-ф), фруктозо-6-ф, Фн. Ингибируется: глюкагоном, АТФ, НАДН₂, цитратом, ЖК, кетоновыми телами. Индуктор реакции — инсулин.

4. Альдолаза А (фруктозо-1,6-ф: ДАФ-лиаза). Альдолазы действуют на открытые формы гексоз, имеют 4 субъединицы, образуют несколько изоформ. В большинстве тканей содержится альдолаза А. В печени и почках — альдолаза В.



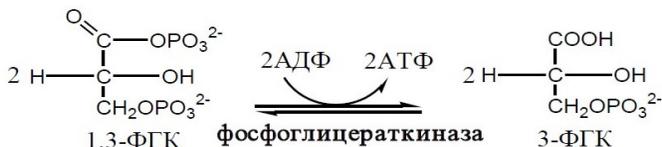
5. Фосфотриозоизомераза (ДАФ-ФГА-изомераза).



6. 3-ФГА дегидрогеназа (3-ФГА: НАД⁺ оксидоредуктаза (фосфорилирующая)) состоит из 4 субъединиц. Катализирует образование макроэргической связи в 1,3-фосфоглицераткиназе (1,3-ФГК) и восстановление НАДН₂, которые используются в аэробных условиях для синтеза 8 (6) молекул АТФ.

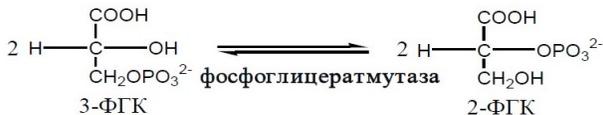


7. Фосфоглицераткиназа (АТФ: 3-ФГК-1-фосфотрансфераза). Осуществляет субстратное фосфорилирование АДФ с образованием АТФ.

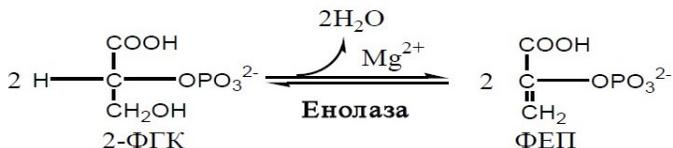


В следующих реакциях низкоэнергетический фосфоэфир переходит в высокоэнергетический фосфат.

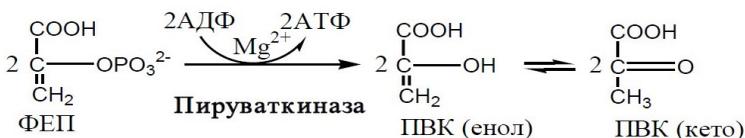
8. Фосфоглицератмутаза (3-ФГК-2-ФГК-изомераза) осуществляет перенос фосфатного остатка в ФГК из положения 3 в положение 2.



9. Енолаза (2-ФГК: гидролиаза) отщепляет от 2-ФГК молекулу воды и образует высокоэнергетическую связь у фосфора. Ингибируется ионами F^- .



10. Пируваткиназа (АТФ: ПВК-2-фосфотрансфераза) осуществляет субстратное фосфорилирование АДФ с образованием АТФ. Активируется фруктозо-1,6-дф, глюкозой. Ингибируется АТФ, НАДН₂, глюкагоном, адреналином, аланином, ЖК, ацетил-КоА. Индуктор: инсулин, фруктоза.



Образующаяся енольная форма ПВК затем неферментативно переходит в более термодинамически стабильную кетоформу. Данная реакция является последней для аэробного гликолиза.

Дальнейший катаболизм 2 ПВК и использование 2 НАДН₂ зависит от наличия O_2 .

Энергетический баланс гликолиза. Таким образом, энергетический баланс аэробного гликолиза при затрате одной молекулы глюкозо-6-фосфата составляет всего 2 молекулы АТФ. При окислении в митохондриях пирувата, который образуется из глюкозы или лактата в цитоплазме кардиомиоцита, синтезируются 36 молекул АТФ.

С энергетической точки зрения анаэробный гликолиз значительно уступает аэробному. При полном окислении 1 молекулы глюкозы до углекислого газа и воды освобождается 686 ккал и образуется 38 молекул АТФ, в процессе же окисления глюкозы до молочной кислоты — 36 ккал и 2 молекулы АТФ. Таким образом, направление пути превращения углеводов зависит от снабжения сердца кис-

лородом. В физиологических условиях молочная кислота и свободная глюкоза присутствуют в миокарде в незначительном количестве. Таким образом, низкая активность гликолиза не может обеспечить высокую потребность сердца в энергии. В условиях патологии гликолитический путь генерации энергии усиливается из-за возникающей тканевой гипоксии и дефицита кислорода.

К важнейшим углеводным соединениям миокарда относится *гликоген* — депо глюкозы. Чаще всего гликоген локализуется по периферии миофибрилл, под сарколеммой. Согласно современным представлениям, он является не только формой депонирования углеводов, но и активным участником их обмена. Запасы гликогена в кардиомиоцитах ниже, чем в скелетных мышцах, но выше скорость обмена (5–8 % в час), и на синтез гликогена используются около 8 % поступающей в миокард глюкозы. В эксперименте на животных показано, что распад гликогена начинается в стадию систолы, а синтез — диастолы. Содержание и обмен гликогена тесно связаны с функцией сердца. Установлена зависимость его уровня от фаз сердечной деятельности, частоты сокращений, функционального состояния миокарда. Способность синтезировать гликоген только из поступающей в миокард глюкозы (но не фруктозы, галактозы) является специфическим свойством миокарда. Синтезируется гликоген сердца при участии уридиновых коферментов, в этом отношении лекарственный препарат «Калия оротат» (предшественник урацила и уридиновых коферментов) действует благоприятно на этот синтез [3].

Соотношение углеводного и липидного обменов в миокарде при физических нагрузках

Доля глюкозы в энергообеспечении кардиомиоцитов повышается в случае увеличения ее концентрации в крови в присутствии инсулина, при увеличении содержания катехоламинов, при уменьшении содержания в крови ЖК, а также в условиях гипоксии. Скорость аэробного окисления СЖК и углеводов связана с количеством потребляемого кислорода: имеется прямая линейная зависимость между количеством работы, выполняе-

мой сердцем, и объемом потребляемого кислорода. Специфической особенностью энергетического обмена миокарда является высокий уровень использования СЖК, особенно натошак и в состоянии покоя.

При физической нагрузке возрастает доля лактата крови, относительный вклад СЖК в энергетику снижается. Молочная кислота через образование ПВК поступает в ЦТК. Напомним особенность ЛДГ в сердце (изоформы ЛДГ-1, ЛДГ-2). Эти изоферменты в миокардиоцитах работают только в одном направлении: окисляют молочную кислоту в ПВК при участии НАД^+ , выделяя $\text{НАДН} + \text{H}^+$ для ЭТЦ. Поэтому сердечная ЛДГ может работать только в аэробных условиях, так как уже малые концентрации пирувата ингибируют работу ЛДГ-1, ЛДГ-2, что и способствует более полному окислению пирувата (через ацетил-КоА) в ЦТК и препятствует образованию молочной кислоты в миокардиоцитах. Этим объясняется высокая чувствительность миокарда к гипоксии. Поэтому поступающая из крови молочная кислота в миокарде быстро окисляется в ПВК, который является субстратом ЦТК и идет на образование энергии. Лактат приобретает во время физической (мышечной) работы особое значение как субстрат для образования энергии в миокарде. Образующийся в процессе гликолиза в мышцах лактат поступает в миокард, и его доля в энергетике миокарда возрастает до 65–90 % [3].

3.3. МЕТАБОЛИЗМ БЕЛКОВ

Фракционный состав белков скелетной и сердечной мышц качественно одинаков, но отличается в изоформах тропонина.

1-ю группу составляют белки саркоплазмы — миоген, миоальбумин, глобулин, миоглобин, ферменты гликолитической системы, фосфокиназы и другие. Во 2-ю группу входят белки миофибрилл — миозин, актин ТРМ, миофибриллярные водорастворимые белки и некоторые другие. Наконец существуют

так называемые белки-стромы, которые остаются в остатке после обработки мышц солевыми растворами низкой и высокой ионной силы. К ним относятся соединительнотканые элементы стенок сосудов и нервов.

Большая часть белков образуется в цитоплазматической системе синтеза, сосредоточенной в рибосомах. В митохондриях, которые содержат РНК и ДНК, также имеется собственная система синтеза белка.

Сердце человека потребляет сравнительно большое количество аминокислот, которое используется и как пластический материал, и как источник энергии. Свободные аминокислоты в сердце представлены в основном глутаминовой кислотой и ее амидом. В миокарде высокая активность глутаматдегидрогеназы, специфически дезаминирующей L-глутаминовую кислоту с образованием аммиака и α -кетоглутаровой кислоты. Главным путем обмена аминокислот является процесс переаминирования (трансаминирования), то есть перенос аминогрупп между amino- и кетокислотами, который осуществляется при участии трансаминаз.

Обмен аминокислот в кардиомиоцитах. Включение аминокислот в энергетический обмен происходит с участием ферментов аминотрансфераз (кофермент витамин B_6). Фермент аланинаминотрансферазы (АЛТ) — цитоплазматический, аспаратаминотрансфераза (АСТ) располагается в цитоплазме и митохондриях. В миокарде активность АСТ выше по сравнению с АЛТ, поскольку реакция трансаминирования приводит к образованию ЩУК, которая лимитирует включение ацетил-КоА ЦТК.

Аланин + α -кетоглутарат — АЛТ (B_6) → ПВК + Глутамат

Аспарат + α -кетоглутарат — АСТ (B_6) → ЩУК + Глутамат

Активность АСТ в митохондриях сердечной мышцы почти в 10000 раз выше, чем в сыворотке крови. Повышение активности АСТ в сыворотке крови отмечено при поражении сердечной мышцы (ИМ), когда идет разрушение клеток миокарда с выходом АСТ в кровь.

Продолжительность существования мембран, миофибрилл и митохондрий колеблется от 2 до 12 суток, поэтому замена этих структур вновь синтезированными составляет сущность структурного обеспечения функции кардиомиоцита — необходимого звена для устойчивого функционирования сердца [37].

Тропонин — регуляторный глобулярный белок, участвует в процессе мышечного сокращения, содержится в скелетных и сердечной мышцах. Состоит из трех субъединиц (Т, I, С), имеет три центра связывания Са. ТпС связывает ионы Ca^{2+} и производит структурные изменения в ТпI. Этот белок похож на кальмодулин по строению. ТпТ связывается с ТРМ, образуя с ним тропонин-тропомиозиновый комплекс. ТпI связывается с актином в тонких филаментах, удерживая таким образом тропонин-тропомиозиновый комплекс на месте, он также служит ингибитором актомиозиновой Mg^{2+} -АТФазы, препятствует взаимодействию актина и миозина, когда ионы Ca^{2+} не связаны с ТпС. Когда на мышечную клетку подается потенциал действия, стимулируя ее сокращение, в СР открываются кальциевые каналы и выпускают ионы Ca^{2+} в саркоплазму [13]. Часть этого Са присоединяется к тропонину, вызывая его структурное изменение, в результате которого ТРМ сдвигается таким образом, что миозиновая головка может присоединиться к актиновой нити и вызвать мышечное сокращение. Сердечные тропонины и тропонины скелетных мышц имеют различную аминокислотную последовательность, что позволяет создавать высокоспецифичные диагностикумы для определения концентрации сердечных ТпI и ТпТ в сыворотке крови.

Миоглобин — гемопротейн, состоящий из одной белковой цепи, в которую включен гем. Миоглобин находится в больших количествах в ритмически сокращающихся (не более 1 раза в секунду) мышцах. Этот белок выступает как депо кислорода в них: депонирование происходит в период покоя, расход — в момент сокращения. Он служит резервом кислорода в мышечных клетках в областях миокарда, расположенных в субэндокардиальных слоях, с низким обеспечением кислорода. Емкость этого депо невелика:

при ишемии миокарда адекватное снабжение мышцы кислородом осуществляется лишь в течение 15–20 секунд.

Миокард содержит около 1,5 % всего миоглобина организма, с возрастом содержание снижается. Выявлена суточная динамика: наибольшее содержание отмечено в период времени от 8 до 9 часов утра, а наименьшее — в ранние ночные часы. В приводящей системе сердца миоглобина меньше, чем в рабочей мускулатуре миокарда, наибольшее расположение — на уровне А-дисков.

Растворенный в цитозоле миоглобин относительно быстро вымывается из зоны некроза. Содержание миоглобина при ИМ повышается в сыворотке крови наиболее рано — в пределах 2 часов после возникновения симптомов. Он в неизменном виде выводится мочой и к 24-му часу с момента начала симптомов исчезает из кровотока. В норме уровень миоглобина в крови не более 100 нг/мл, в моче — не более 4 нг/мл.

Креатинкиназа (КФК-МВ) — фермент, который содержится в небольшом числе тканей, нуждающихся в непрерывном синтезе АТФ даже без ее потребления (миокард, скелетные мышцы). Присутствует в виде трех изоферментов, состоящих из набора двух белковых субъединиц. Для миокарда специфичен изофермент, содержащий две разные субъединицы М и В, в отличие от мышечной (КФК-ММ) и мозговой (КФК-ВВ). Доля КФК-МВ, превышающая 5–6 %, среди общей КФК является специфичным признаком некроза миокарда. КФК-МВ составляет 1–3 % КФК скелетных мышц и присутствует в минимальных количествах в кишечнике, диафрагме, матке и предстательной железе. В связи с этим специфичность определения КФК-МВ может быть снижена при значительных повреждениях этих органов, особенно скелетных мышц. Хроническая почечная недостаточность, травматичные операции, гипотиреоз, некоторые онкологические заболевания, инсульты, миастении могут привести к повышению уровня КФК-МВ в крови и гипердиагностике ИМ.

Белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), — низкомолекулярный белок (14–15 кДа), состоит из 126–137 аминокислот. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), открыт

в 1988 году. сБСЖК свободно расположен в цитоплазме клеток, максимальное количество сБСЖК находится в миокарде — 0,5 мг/г ткани. В крови у женщин уровень сБСЖК статистически значительно ниже, чем у мужчин (0,7 мкг/л против 1,2 мкг/л; $p < 0,005$); по-видимому, это обусловлено различиями в мышечной массе.

Существует 9 различных типов БСЖК (печеночный, тонкокишечный, миокардиальный, мышечный, адипоцитарный, эпидермальный, толстокишечный, тестикулярный, мозговой). Период полувыведения — 2–3 дня. Основная биологическая функция БСЖК заключается в связывании и обеспечении интрацеллюлярного транспорта гидрофобных ДЦ ЖК через клеточную мембрану внутрь клетки к митохондриям. Участвуя в транспортировке ЖК, сБСЖК связывает ЖК и выполняет важную функцию защиты кардиомиоцитов от повреждающего действия высоких концентраций данных кислот. При ишемии миокарда, когда аэробный путь обмена нарушен, СЖК концентрируются в цитоплазме миокарда, превращаясь в неиспользуемые ТГ, вызывая наполнение клеток миокарда липидными каплями. Избыточное содержание СЖК приводит к изменениям фосфолипидной структуры мембран кардиомиоцитов, нарушению их проницаемости для ионов и других веществ, что проявляется снижением сократимости миокарда, аритмиями. В случае повреждения клеточной мембраны кардиомиоцита сБСЖК быстро попадает в кровоток, чем объясняется его более раннее появление в сыворотке крови больных ИМ (примерно через 2–3 часа после начала болей) [36]. Это позволяет рассматривать сБСЖК в качестве раннего маркера некроза миокарда.

Глава 4. Энергия в миокарде. Использование и изменение продукции

4.1. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНЕРГИИ В МИОКАРДЕ

Основным потребителем АТФ в кардиомиоцитах является сократительный аппарат, организованный в виде миофибрилл, его потребность в энергии оценивается равной примерно 80 % общего расхода энергии. Преимущественный расход АТФ на работу миофибрилл обусловлен наличием в них большого числа головок миозина, обладающих АТФазной активностью. Скорость расхода АТФ в сократительном аппарате определяется нагрузкой на сердце в системе кровообращения. Основным энергоемким процессом является развитие силы или давления, поэтому повышение артериального давления сопровождается закономерным повышением поглощения кислорода сердцем. Другим определяющим фактором является частота сокращений.

Примерно 10–15 % всей энергии расходуется на поддержание трансмембранного потенциала и возбудимости кардиомиоцитов, которые зависят от работы мембранных транспортных белков. Белки транспортируют катионы против концентрационного градиента, к их числу относятся Na^+/K^+ -АТФаза сарколеммы, перемещающие ионы Na^+ наружу, а K^+ внутрь клеток, и SERCA2a, транспортирующая ионы Ca^{2+} во внутриклеточное депо — СР. Как известно, повышение уровня Са в миоплазме вызывает сокра-

шение миофибрилл, а их удаление — расслабление миофибрилл. Остальная часть энергии (5–10 %) используется для поддержания некоторых АТФ-зависимых кальциевых каналов сарколеммы в закрытом состоянии, а также для различных синтетических реакций в клетках.

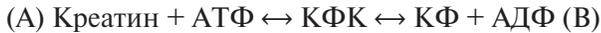
В связи с высокой потребностью миофибрилл в АТФ их снабжение осуществляется за счет АТФ, синтезированного в митохондриях. Другие же клеточные структуры, потребляющие значительно меньшее количество АТФ, например, мембранные ионные насосы, способны работать, используя АТФ, образованный в реакциях гликолиза. Дополнительным преимуществом этого процесса является наличие гликолизных цепочек непосредственно у мест потребления АТФ, это позволяет избежать тех ограничений, которые существуют при транспорте АТФ в саркоплазме.

Оптимальная клеточная биоэнергетика зависит от следующих факторов:

- адекватной доставки кислорода и субстратов к митохондриям;
- окислительной способности митохондрий;
- достаточных объемов высокоэнергетических фосфатов и соотношения КФ/АТФ;
- транспортирования энергии из митохондрий к местам потребления энергии;
- адекватной локальной регуляции соотношения АДФ/АТФ близлежащими АТФазами;
- эффективности обратной связи передачи сигналов от сайтов утилизации для поддержания энергетического гомеостаза клетки;
- адекватной гормональной регуляции.

АТФ обладает низкой способностью к перемещению к местам использования (сократительным белкам миозину, актину, СПР, цитоплазматической мембране), его доставка в необходимые участки кардиомиоцита производится с помощью креатина при участии фермента КФК, осуществляющей реакцию синтеза макроэргического соединения КФ, которая является обратимой в зависимости от метаболической ситуации.

Схема синтеза (А) КФ и его использования (В):



Креатин синтезируется в две стадии: в почке и затем печени, — из глицина, аргинина и метионина (необходимы витамины В₆, В₁₂, тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК)) и поступает в ткани. КФ обеспечивает синтез АТФ в момент перехода мышцы из состояния покоя к сокращению, пока не включились другие более мощные механизмы синтеза АТФ (гликолиз или тканевое дыхание). Он поступает к местам энергетических трат, где участвует в синтезе АТФ. Креатин по отношению к КФК проявляет положительную обратную связь, увеличивая активность фермента.

Часть креатина после синтеза АТФ (обратная реакция В на схеме) неферментативно превращается в креатинин, который не реабсорбируется в почке, дополнительно секретируется и выводится с мочой. Суточное выделение креатинина у взрослого здорового человека пропорционально его мышечной массе. Миокард сокращается непрерывно и требует запаса АТФ на случай временного дефицита субстратов энергетического обмена. Накопление АТФ в клетке является ингибитором активности ферментов ЦТК, а АДФ — активатором (так называемый дыхательный контроль, осуществляется отношением АДФ/АТФ). Прямая реакция образования КФ приводит к снижению концентрации АТФ и накоплению АДФ (на схеме реакция А), и этим обеспечивает активность ферментов ЦТК. В то же время чем выше уровень креатинина при заболеваниях сердца, тем больше вероятность ИМ, миокардиострофии, а также атеросклероза конечностей или сосудов мозга и кардиогенного шока.

4.2. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА В МИОКАРДЕ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ

Метаболические особенности тканевых структур миокарда изучены в эксперименте на сердцах эмбрионов животных в разные периоды гестации. Мы не вправе полностью их ассоциировать с сердцем человека.

Имеются данные о гистоморфологических и биохимических отличиях в организме человека правого и левого желудочков сердца, которые, несомненно, вызваны отличиями их функций и обеспечивают эти функции.

Левый желудочек. Интенсивнее в сравнении с правым:

1) энергетический обмен: больше митохондрий, развиты кристы, содержание АТФ, активность КФК;

2) пластический обмен: большее содержание ДНК, РНК, ФЛ, синтез белков СПР;

3) АТФазные реакции, связанные с транспортом ионов и сократительной функцией, поскольку быстрее происходит включение меченых Na, калия (K), Са.

Правое предсердие содержит водитель сердца.

Правый желудочек:

1) меньшее содержание митохондрий, кристы развиты слабее;

2) выше содержание гликогена, миоглобина;

3) выше содержание фосфокреатина;

4) большее содержание медиаторов адреналина, норадреналина, ацетилхолина.

На протяжении позднего плодного периода развития человека наблюдается практически полное замещение анаэробных форм ЛДГ аэробными, которые по своей интенсивности в миокарде предсердий и межпредсердной перегородке в несколько раз превышают соответствующие значения в желудочковом миокарде. Дыхательная активность митохондрий в желудочковых кардиомиоцитах приблизительно на 30 % выше, чем в предсердиях, процессы гликолиза, напротив, гораздо более интенсивны в предсердном миокарде. В желудочковом миокарде человека ферментативная активность фосфофруктокиназы и аэробных форм ЛДГ почти в два раза меньше по сравнению с уровнем, характерным для предсердного миокарда. Для миокарда субэпикардальной и интрамуральной зон левого желудочка характерна наивысшая активность ферментов сукцинат- и изоцитратдегидрогеназы ЦТК. В субэндокардиальной зоне стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородке, а также субэпикардальной и интрамуральной зонах правого желудочка активность изученных фер-

ментов снижена на 30–33% по сравнению с наивысшими значениями. В субэндокардиальной зоне правого желудочка отмечается более чем двукратное снижение ферментативных активностей ЦТК (в сопоставлении со значениями в субэпикардиальной зоне). Различие в субстратах наблюдается в разных слоях миокарда.

4.3. УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДУКЦИИ АТФ НА ПРИМЕРЕ НЕРВНОЙ И ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА

Нервная и гуморальная регуляция сердца поддерживает гомеостаз в сердце в зависимости от потребностей человека или влияния внешних и/или внутренних раздражителей. Она изменяет метаболизм сердца, увеличивая или уменьшая продукцию АТФ, создавая этим возможности изменить интенсивность сердечной деятельности и реализовать потребности человека; справиться с внешними и/или внутренними раздражителями.

Рассмотрим на примерах нервную и гуморальную регуляцию сердца.

Кратковременный стресс (злая собака, сдача экзаменов и т. д., являющиеся внешними раздражителями центральной нервной системы), приводят к активации симпато-адреналовой системы (рис. 15).



Рис. 15. Схематическое изображение действия кратковременного стресса на организм¹

¹Источник: <https://clck.ru/38pXDz>.

Симпатические нервы оказывают разряжающее влияние на кардиомиоциты. Медиатором симпатических нервов выступает норадреналин. Механизм такого действия представлен на рисунке 16.

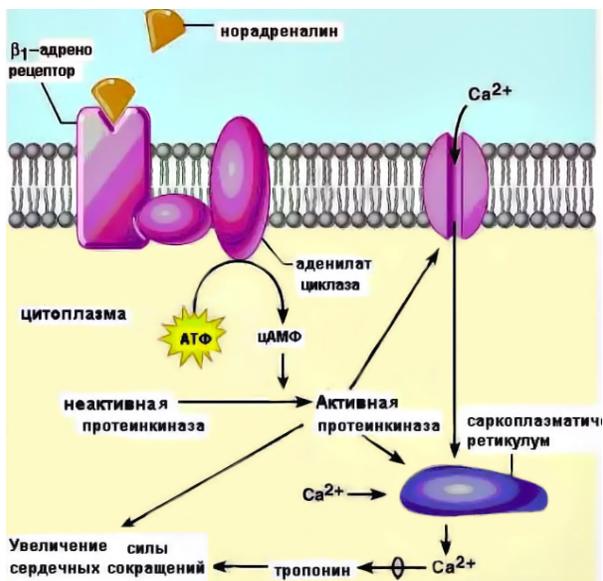


Рис. 16. Механизм действия адреналина, норадреналина²

Одновременно большое значение имеет адреналин, который вырабатывается мозговым слоем надпочечников и циркулирует в крови.

Как норадреналин, так и адреналин вступает во взаимодействие с мембранными β -адренергическими рецепторами сократительных и атипичных кардиомиоцитов. Адреналин образует гормон-рецепторные комплексы, что сопровождается изменением структуры G-белка, который располагается на цитоплазматической поверхности биологических мембран. Белок состоит из 3 субъединиц, которые при активации рецептора распадаются на мономер (1 субъединица, 1 полипептидная цепь) и димер (2 субъединицы, 2 полипептидные цепи). Мономер связывается с молекулой ГТФ. Полученный

²Источник: <https://ru.pinterest.com/pin/413768284519478486/>.

комплекс активирует фермент аденилатциклазу. Она, в свою очередь, катализирует гидролиз АТФ с образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который является вторичным посредником действия адреналина на клетку, в частности он служит аллостерическим активатором фермента ПК А. Это фермент, катализирующий процессы фосфорилирования внутриклеточных белков. Фермент состоит из 4 субъединиц — 2 R-субъединиц (регуляторных) и 2 С-субъединиц (каталитических). Активация фермента происходит через присоединение цАМФ к R-субъединицам. При присоединении к ферменту 4 молекул цАМФ наблюдается диссоциация ПК А на 2 R- и 2 С-субъединицы. 2 С-субъединицы проявляют каталитическую активность. Фосфорилирование происходит посредством присоединения остатка фосфорной кислоты из АТФ к аминокислотным радикалам таких аминокислот, как треонин, серин, тирозин. Как следствие, меняется конформация полипептидной цепи, меняются и свойства белков.

В качестве белков-субстратов ПК А выступают ферменты, осуществляющие фосфорилирование белков ионных каналов, в том числе кальциевых. В результате увеличивается количество ионов Ca^{2+} , которые поступают в кардиомиоциты, это вызывает увеличение и силы сокращения миокарда.

Кроме того, ПК А активирует ферменты:

- распада гликогена (фермент гликогенфосфорилаза);
- регуляторные ферменты глюконеогенеза (пируваткарбоксилаза, фосфоенолпируваткарбоксилаза, фруктозо-1,6-дифосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза);
- регуляторные ферменты гликолиза (гексокиназа, фосфофруктокиназа и пируваткиназа).

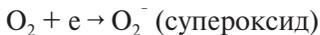
Также ПК А ингибирует синтез гликогена (фермент гликогенсинтетаза).

Таким образом, под контролем адреналина находятся процессы энергетического обеспечения организма. Он активирует распад гликогена, при этом тормозя его синтез, ускоряет гидролиз липидов, тем самым увеличивая количество субстратов в виде глюкозы, и ЖК, ускоряя гликолиз для синтеза АТФ в сердце.

4.4. ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА В МИОКАРДЕ

Свободнорадикальное окисление (СРО) является естественным тканевым процессом, участвующим как регулятор передачи генетической информации, определения состояния мембран, в антибактериальной и антивирусной защите. В то же время активация СРО и образования эндопероксидов — важнейший патогенетический фактор изменения интегральных и ферментных белков биологических мембран, повышения вероятности проницаемости по осмотическому градиенту при одновременном снижении энергозависимого транспорта субстратов и электролитов. Изменение трансмембранного переноса ионов при интенсификации липопероксидации приводит к нарушению процессов возбуждения, деполяризации, реполяризации тканевых структур, в том числе миокарда.

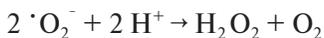
В процессе СРО возникают АФК: ион-радикал кислорода супероксид, пероксид водорода, радикал гидроксида и другие. Супероксид образуется при передаче электронов молекуле кислорода от комплекса I к убихинону, от восстановленного убихинона к комплексу III. Электроны не проходят по ЭТЦ, а переносятся на кислород. Возникает супероксид — это ион-радикал, который образуется в результате присоединения одного электрона к молекуле кислорода:



Супероксид — пусковое звено каскада свободно-радикальных реакций, приводящих далее к развитию оксидативного стресса организма (возникновению новых АФК, продуктов ПОЛ и карбоновых производных белков). Супероксид может вступать в дальнейшие реакции с образованием еще более активного гидроксильного радикала $\cdot\text{OH}$. Эти АФК наносят вред клетке, взаимодействуя с ферментами, липидами мембраны, нуклеиновыми кислотами, повреждая их. Образование АФК в миокарде опосредовано рядом

механизмов, как указано, и может быть вызвано активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ангиотензин II, цитокинов — фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и факторов роста — тромбоцитарный фактор роста.

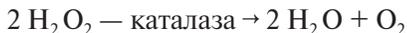
В организме имеется защитная система от АФК. Комплекс ферментативной антиоксидантной защиты АОЗ включает в себя следующие ферменты: супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионпероксидазу (ГПО), активность последней связана с ферментами глутатионредуктазой (ГР) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой (гл-6-ф-ДГ). Ферментативное разрушение супероксида СОД (фермент содержит Zn, Cu в активном центре) представлено ниже:



Если пероксид водорода накапливается, может произойти дальнейшее превращение в гидроксильный анион и сверхактивный радикал гидроксида:



В норме пероксид разрушает *каталаза* — гем-зависимый фермент, один из самых распространенных энзимов организма. Каталаза локализована в клетках, но одна из форм является секреторной и выделяется в состав биологических жидкостей. Дефицит железа (Fe) вызывает снижение активности фермента и увеличивает накопление пероксида водорода:



В дополнение к действию каталазы, перекись водорода обезвреживает ГПО, которая содержит в активном центре пептид глутатион, состоящий из трех аминокислот — глутаминовой, цистеина и глицина. Особенностью фермента является присутствие элемента селена и превращение аминокислоты цистеина в селеноцистеин (SH-группа заменена на SeH-группу). На рисунке 17 представлена схема действия ферментов ГПО и ГР. Источником НАДФН для ГР является пентозный цикл, в котором образуется эта восстановленная форма с участием гл-6-ф-ДГ.

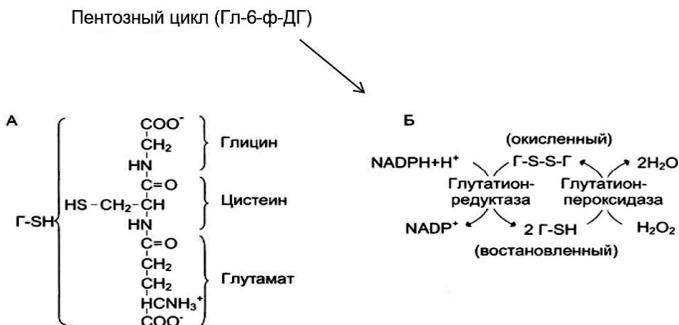


Рис. 17. Действие глутатионредуктазной системы¹

Помимо этого, действует неферментативная АОЗ, включающая свободный пептид глутатион, аскорбиновую кислоту (АК; присутствуют в цитоплазме, крови) и токоферол (витамин Е, находящийся в мембранах), мочевая кислота, холестерин и другие метаболиты.

В случае несостоятельности АОЗ развивается оксидативный стресс, интенсивность которого оценивают по степени активности ферментов и продуктов ПОЛ. Развитие ПОЛ начинается с пероксидного окисления полиненасыщенных высших жирных кислот (ВЖК), находящихся в структуре ФЛ мембран. На разных стадиях образуются диеновые и триеновые конъюгаты, пероксиды ЖК (R-OO), гидроперекиси (R-OOH), эндперекиси, малоновый диальдегид и новые свободные радикалы. У миокарда ограниченные резервы его внутриклеточной АОЗ по сравнению с другими органами и тканями, это объясняет селективность повреждения.

¹ Источник: <https://clck.ru/38pXNh>.

Глава 5. Витамины-коферменты энергообмена в миокарде

Витамины — это низкомолекулярные органические соединения разнообразной химической природы, полностью или частично не заменимые для человека, участвующие в регуляции и катализе и не используемые в энергетических и пластических целях.

! Обратите внимание

- Витамины и их производные являются коферментами, они выполняют каталитическую функцию в составе активных центров многих ферментов;
- витамины являются сигнальными молекулами, которые выполняют функции прогормонов и гормонов;
- некоторые витамины являются антиоксидантами, они формируют в организме неферментативную антиоксидантную систему.

Этапы метаболизма витаминов

Говоря о метаболизме витаминов, выделяют следующие этапы:

- 1) в кишечнике водорастворимые витамины всасываются активным транспортом, жирорастворимые — в составе мицелл;
- 2) в крови водорастворимые витамины транспортируются свободно или в комплексе с белками, жирорастворимые белки — в составе липопротеинов и в комплексе с белками;
- 3) витамины из крови поступают в клетки органов и тканей;
- 4) в печени, почках и других органах и тканях водорастворимые витамины с участием специфических ферментов превращаются в коферменты;

- 5) витамины реализуют свои физиологические эффекты;
- 6) витамины инактивируются как ксенобиотики и другие продукты метаболизма;
- 7) из организма витамины и их производные выводятся с мочой и калом.

Действие витаминов и ионов металлов обусловлено тем, что они являются коферментами всех классов ферментов, без которых невозможен нормальный метаболизм в организме, в том числе и в миокарде. Поступление витаминов и микроэлементов с продуктами питания, обычно, сбалансировано и происходит комплексно. Специфическая витаминотерапия отдельными представителями витаминов также имеет определенное значение в профилактике и поддержании метаболизма в миокарде, но применение поливитаминных комплексов является более предпочтительным (прил. 1).

Одновременно необходимо обеспечение миокарда. В таблице 2 представлен перечень микроэлементов и витаминов, их активные формы, в виде которых они выполняют свои метаболические функции.

Таблица 2

Активные формы витаминов и микроэлементов

Витамин и ионы металлов	Активная форма	Кофермент в реакциях
Тиамин (В ₁)	ТПФ	Гликолиз, ЦТК
Рибофлавин (В ₂)	ФАД	Оксидоредуктазные реакции: ЦТК, ЭТЦ, микросомальное окисление (МСО), метаболизм ВЖК
Никотинамид (РР) (В ₃)	НАД ⁺ , НАДФ ⁺	Оксидоредуктазные реакции: ЦТК, ПФЦ, ЭТЦ, МСО, метаболизм ВЖК
Пантотеновая кислота (В ₅)	—	Образование HS-КоА, активация ЖК и других соединений
Пиридоксаль (В ₆)	Пиридоксальфосфат	Реакции переаминирования

Окончание табл. 2

Витамин и ионы металлов	Активная форма	Кофермент в реакциях
α -липовая (тиоктоновая) кислота	—	Пируватдегидрогеназа, α -кетоглутаратдегидрогеназа
Катион Mg	—	Все киназные реакции с участием АТФ, АТФазы; ДНК-, РНК-синтазы и другое
Катион Zn	—	СОД, ЛДГ, карбоангидраза

5.1. ВИТАМИН В₁ (ТИАМИН, АКТИВНАЯ ФОРМА — ТПФ)

Витамин В₁ — бесцветное кристаллическое вещество, разрушается в щелочной среде, более устойчив в кислой.

Перечень реакций с участием ТПФ в метаболических процессах в составе ферментов класса лиазы (класс ферментов 4) представлен ниже:

- декарбоксилирование α -кетокислот;
- кофермент альдолазы, фермента участвующего в анаэробном гликолитическом пути обмена глюкозы;
- 2-й этап пентозного цикла, превращающего пентозы в глюкозы;
- участие в составе пируватдегидрогеназного комплекса в превращении пирувата в ац-КоА, этим обеспечивает связь анаэробного и аэробного путей обмена глюкозы;
- синтез медиатора ацетилхолина в нейронах;
- ЦТК (присутствует в составе α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса в превращении α -кетоглутарата в сукцинил-КоА, который является субстратом ЦТК и одновременно субстратом для синтеза гема).

ПДГ очень чувствителен к дефициту В₁. При его недостатке возникает быстрое нарушение путей обмена ПВК, α-кетоглутарата, синтеза ацетилхолина, который в нервной ткани образуется исключительно из ПВК.

Дефицит ТПФ нарушает интеграцию углеводного и липидного обмена в миокарде и других тканях, снижает уровень АОЗ, образования и использования аминокислот (серина, цистеина, аланина). Наблюдается снижение аланинового цикла как альтернативного циклу Кори, который уменьшает нагрузку на миокард молочной кислотой.

В составе пищи тиамин присутствует в свободном или этерифицированном виде, связанном с белками, содержится в злаковых (пшеница, горох, фасоль, гречневая, овсяная крупы, неполированный рис) и печени животных. В кишечнике дополнительно синтезируется микрофлорой. В клетках наиболее активной формой является ТПФ (могут присутствовать моно- и трифосфаты). Фосфорилирование происходит с участием АТФ. Фосфорилирующая тиаминкиназа активируется глюкагоном, инсулином, тироксином, эстрадиолом и адренкортикотропным гормоном. Тканевая активность убывает в последовательности: печень → почки → миокард → головной мозг.

Снижает активность ТПФ тканевая тиамининаза, полностью разрушающая молекулу на два фрагмента. Идентифицированы два фермента: тиамининаза I и тиамининаза II. Последнюю содержат некоторые виды *Bacillus* и *Clostridium* (*Paenibacillus thiaminolyticus* (*Bacillus thiaminolyticus*), *Bacillus neurinyticus*, *Bacillus subtilis*), которые являются компонентами кишечной флоры человека и животных, продуцируют этот фермент. У человека высокое потребление чая приводит к дефициту тиаминина, но, если присутствует АК, она полностью ингибирует процессы инактивации тиаминина.

ТПФ фактически участвует во всех важнейших направлениях углеводного обмена. Длительное применение диуретиков кардиологическими больными и высокое углеводное питание может вызвать гиповитаминоз В₁. Недостаток витамина В₁ сопровождается развитием полиневрита (болезнь бери-бери), в основе патогенеза

наблюдаемых симптомов лежит нарушение синтеза ацетилхолина. В₁ является единственным витамином, авитаминоз которого имеет четко выраженные кардиальные нарушения и сопровождается развитием кардиальной формы *болезни бери-бери*.

У взрослых выделяют три формы болезни бери-бери:

- сухая с преобладанием неврологических нарушений;
- отечная, сопровождается нарушением циркуляторного аппарата крови, одышкой, сердцебиением, увеличением размеров сердца;
- острая сердечная форма проявляется в тяжелой правожелудочковой недостаточности, заканчивается смертью. Сердечно-сосудистая («мокрая») форма бери-бери — это заболевание миокарда, обусловленное дефицитом тиамин. Первыми проявлениями болезни являются: вазодилатация, тахикардия, широкие колебания пульсового давления, потливость, теплая кожа и лактацидоз. Позже развивается сердечная недостаточность, вызывая ортопноэ, отек легких и периферические отеки. Вазодилатация может прогрессировать, иногда заканчиваясь шоком [39].

По содержанию тиамин миокард значительно превосходит все другие органы и ткани организма человека. Недостаточность ТПФ сопровождается развитием лактацидоза, снижает содержание, выработку АТФ и эффективность сердечных сокращений.

Суточное потребление тиамин для взрослого населения составляет 1,5 мг, для ребенка — от 0,3 до 1,5 мг [30].

5.2. ВИТАМИН В₂ (РИБОФЛАВИН)

В₂ в клетках присутствует в составе мононуклеотида ФМН и динуклеотида ФАД, которые являются коферментами ферментов класса оксидоредуктазы, участвующих в энергетическом и пластическом обменах. Витамин В₂ поступает в организм человека с продуктами питания и частично синтезируется микрофлорой кишечника. Его высокое содержание (мг %) находится в печени (4,0), яйцах (0,8), сыре (0,4–0,6), грече (0,24), зеленом горошке (0,3). Превращение рибофлавина в его активные формы требует присутствия Mg и АТФ.

Перечень реакций и метаболических процессов с участием коферментов ФАД и ФМН:

- связь анаэробного и аэробного обменов в составе ПДГ;
- энергетический обмен: в ЦТК в составе α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, СДГ; в случае липолиза — β -окисление высших карбоновых кислот и образование ац-КоА для ЦТК или синтеза кетоновых тел;
- комплекс I и комплекс II в ЭТЦ митохондрий;
- система МСО, перенос электронов от НАДФН на цитохром P450;
- метаболизм нейромедиаторов, так как является коферментом множественных моноаминоксидаз, участвующих в нем (группа катехоламинов, гистамина, серотонина);
- удаление ФАД-зависимыми оксидазами D-аминокислот D-изомеров аминокислот с предотвращением их участия в образовании полипептидов и белков;
- функционирование ГР и метгемоглобинредуктазы, которые поддерживают в восстановленном состоянии глутатион и гемоглобин соответственно;
- метаболизм пуриновых соединений, превращения гипоксантина в ксантин, далее ксантина в мочевую кислоту. Обращаем внимание, что ФАД-зависимые моноаминоксидазы и гипоксантин- и ксантиноксидазы нарабатывают пероксид водорода;
- окислительно-восстановительный потенциал клетки, поддерживает его и регулирует соотношение восстановленного и окисленного глутатиона как кофермента ГПО, так и представителя ферментативной АОЗ.

Дефицит витамина В₂ снижает активность процессов выработки АТФ, обмена нейромедиаторов, что вызывает общую мышечную слабость и слабость сердечной мышцы. Также недостаток В₂ усугубляет нарушение энергопродукции и метаболизма [26]. Напоминаем, в условиях гипоксии и действия ряда ингибиторов резко снижается активность комплекса I в ЭТЦ, но активность комплексов II и последующих сохраняется в этих условиях. Сук-

цинат становится источником ФАДН₂ как основного метаболита для электронной транспортной цепи (см. «Глава 3. Липиды, углеводы, белки в энергетическом обмене миокарда»).

5.3. ВИТАМИН В₃ (РР, НИКОТИНАМИД)

Витамин В₃ — бесцветное кристаллическое вещество, устойчив при автоклавировании, гидролизуется в кислой среде с образованием никотиновой кислоты. Выполняет биохимические функции в составе двух динуклеотидов, коферментов класса оксидоредуктазы (окисленная/восстановленная формы): никотинамидадениндинуклеотид НАД⁺/НАДН+Н⁺, никотинамидадениндинуклеотидфосфат НАДФ⁺/НАДФН+Н⁺.

Эти коферменты участники энергетического, пластического обменов, АОЗ.

Кофермент НАД⁺ локализован в цитоплазме и митохондриях, при этом связь с апоферментом лабильная, находится почти всегда в окисленной форме, что обеспечивает высокую скорость биологического окисления.

Присутствует в составе ферментов гликолиза (3-фосфоглицеральдегиддегидрогеназа, ЛДГ), митохондрий (пируватдегидрогеназа, β-кетоглутаратдегидрогеназа комплексов, малатдегидрогеназа), β-окисления гидроксиацил-КоА, окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты (глутаматдегидрогеназа), алкогольдегидрогеназы и ряда других ферментов.

Кофермент НАДФ⁺ локализован в цитоплазме, прочно связан со своим апоферментом, находится преимущественно в восстановленной форме, это обеспечивает высокую скорость реакций синтеза, АОЗ и МСО. В миокарде участвует в АОЗ, является коферментом ГПО.

В организме человека небольшие количества пиридиновых нуклеотидов синтезируется в печени с участием аминокислоты триптофана. Синтез триптофана обеспечивается микрофлорой кишечника, но основной путь — продукты питания.

Недостаток витамина В₃ проявляется в комплексе нарушений, вызывает такое заболевание как пеллагра (шершавая кожа). С этим связано и второе название витамина В₃ — витамин РР (*англ.* pellagrapreventing — предупреждающий пеллагру). Недостаток витамина охватывает все метаболические процессы организма, в том числе и миокард в направлении энергетических, пластических процессов, АОЗ [20].

С 1955 года начались исследования участия никотинамида в липидном обмене. Через 56 недель Парсонс и Флинн сообщили об эффекте никотиновой кислоты в дозе 3–6 г/сут у 44 пациентов с концентрацией общего холестерина более 7 ммоль/л. Было отмечено снижение общего холестерина на 20 %, повышение холестерина липопротеидов высокой плотности на 44 %, уменьшение отношения холестерина липопротеидов низкой плотности к холестерину ЛПВП с 5,0 до 2,8.

Известны следующие механизмы липотропных эффектов В₃:

а) подавление ключевого фермента синтеза триглицеридов — диацилглицеролацилтрансферазы-2;

б) увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности 2-го типа за счет замедления катаболизма в печени аполипопротеин А-I и увеличения периода полужизни липопротеидов высокой плотности;

в) уменьшение мобилизации СЖК из жировой ткани;

г) повышение активности атеропротективного биомаркера адипонектина через рецептор GPR109A [33].

Советом экспертов Европейского Общества по изучению атеросклероза липопротеиды (а) признаны факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС. Липопротеид (а) представляет собой частицу липопротеида низкой плотности, содержащую молекулу аполипопротеина А, ковалентно связанную с аполипопротеином В-100 дисульфидной связью, и рассматривается как ведущий фактор развития атеросклероза наряду с липопротеидами низкой плотности.

При недостатке витамина РР даже на фоне приема статинов сохраняется риск развития атеросклероза.

5.4. ВИТАМИН В₅ (ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА)

Витамин В₅ — структурный компонент ключевого вещества метаболизма — кофермента А (коэнзима А). Пантотеновая кислота не синтезируется в организме человека, но кофермент А синтезируется в клетках. Коэнзим А выполняет главную функцию образования активных форм карбоновых кислот и других, особенно высших ацил-КоА. Без пантотеновой кислоты становятся невозможными ключевые направления метаболизма, связанные с включением углеводов, липидов, аминокислот в митохондриальный энергетический обмен (образование единого субстрата биологического окисления ацетил-КоА), который также необходим для обмена кетоновых тел, молочной кислоты, синтеза стероидных гормонов, высших карбоновых кислот и холестерина, медиатора ацетилхолина. Без пантотеновой кислоты нельзя синтезировать многочисленные гемсодержащие соединения (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза). В синтезе гема участвует сукцинил-КоА.

Миокард содержит высокие уровни миоглобина, цитохромов, использует лактат крови и кетоновые тела в энергетическом обмене. Осуществляет образование ац-КоА в процессе β-окисления высших карбоновых кислот в виде ацил-КоА, превращение глюкозо-6-фосфата и аланина через ПВК до ац-КоА. Недостаток пантотеновой кислоты сопровождается нарушением мышечной системы миокарда и продукции энергии в аэробном режиме биологического окисления.

Пантотеновая кислота всасывается путем диффузии в кишечнике в кровь, ткани, где превращается в коэнзим А.

Витамин В₅ чувствителен к нагреванию, термическая обработка продуктов, приводит к потере 50 % вещества. Он разрушается под влиянием температуры сухого жара, воздействия растворов кислот, щелочей, например, при консервировании. Витамин В₅ содержится во всех видах натуральных пищевых продуктов.

5.5. ВИТАМИН В₆

Витамин В₆ существует в трех химических формах: *пиридоксаль*, *пиридоксамин*, *пиридоксол*. Основной метаболической активной формой витамина В₆ является фосфорный эфир — пиридоксальфосфат, в меньшей степени активностью обладает пиридоксаминфосфат. Около 80 % витамина В₆ содержится в мышцах, печени, миокарде и почках. Обе активные формы содержатся в животной и растительной пище, синтезируются микрофлорой кишечника, в норме выделение с мочой превышает поступление с пищей. Являются коферментами и участвуют в различных метаболических процессах:

- реакции непрямого трансминирования, превращение аминокислот без выделения токсичного аммиака в кетокислоты, участвующие в энергетическом обмене;
- синтез заменимых аминокислот. Наиболее активными являются ферменты АЛТ и АСТ. Именно в этих реакциях участвует пиридоксаминфосфат (рис. 18);



Рис. 18. Синтез заменимых аминокислот¹

- декарбоксилирование аминокислот в синтезе биогенных аминов (аминоэтанола, γ-аминомасляной кислоты, дофамина, β-аланина для получения коэнзима А. Без участия витамина В₆ невозможен обмен аспарагиновой и глутаминовой кислот, цистеина, серина, тирозина (катехоламиновый путь), гистидина (образование гистамина), трип-

¹Источник: <https://clck.ru/38pWF5>.

тофана (образование серотонина и мелатонина и витамина РР в составе никотинамиднуклеотида через кинурениновый путь);

- кофермент в начальной реакции синтеза гема;
- фосфоролиз гликогена с участием фермента фосфорилазы.

Введенный в организм витамин В₆ выделяется спустя 2–4 часа с мочой до 70–90% в виде 4-пиридоксильной кислоты. Витамин В₆ объединяет обмены веществ в единое целое, что важно для метаболизма миокарда.

ЦТК невозможен при недостатке ЩУК, даже если ВЖК подключаются к метаболизму (рис. 19).

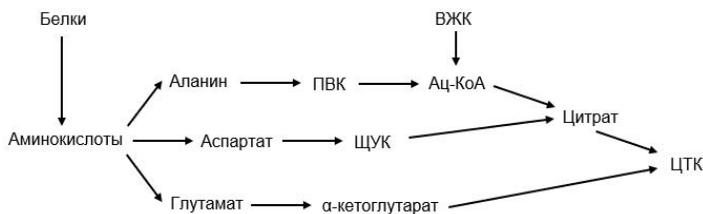


Рис. 19. Белковый и липидный обмены¹

Глюконеогенез, основанный на использовании аминокислот при участии витамина В₆ в реакциях трансаминирования в случае длительной гипогликемии. Синтез заменимых аминокислот, в том числе и глюкозы, — аланиновый цикл, сохраняющий кислотно-основной гомеостаз в условиях развивающегося ацидоза (рис. 20).



Рис. 20. Белковый и углеводный обмены²

¹ Рисунок Л. А. Каминской.

² Рисунок Л. А. Каминской.

5.6. ВИТАМИН В₁₂ (ЦИАНОКОБАЛАМИН)

Порошок темно-красного цвета, содержит планарное тетрапиррольное кольцо коррина (напоминает порфирин гема), которое составляет комплекс с ионом кобальта. Источником витамина В₁₂ являются животные ткани, бобовые, синтезируется микрофлорой толстого кишечника. Введение разными способами приводит к различному распределению в тканях:

- инъекциями — витамин максимально получают почки, мышцы;
- перорально — витамин максимально получают мышцы и кожа; выводится в 15 раз больше с фекалиями по сравнению с инъекционным способом введения [16].

В слюне и желудочном соке присутствует гликопротеин гаптокоррин, который способен связывать все аналоги витамина В₁₂. В 12-перстной кишке гаптокоррин гидролизует, свободный витамин в щелочной среде кишечника связывается с особым фактором Кастла, который выделяется париетальными клетками желудка. Образуется комплекс, устойчивый к перевариванию ферментами. Специальный фактор кубулин, находящийся на микроворминках кишечника, путем интернализации переносит комплекс, и свободный В₁₂ поступает в кровь. Выделение витамина происходит в составе желчи; присутствие в 12-перстной кишке фактора Кастла обеспечивает его циркуляцию повторным всасыванием.

Существуют две коферментные формы витамина В₁₂:

1) *метилкобаламин* содержится в цитоплазме, катализирует реакции трансметилирования:

- обладает основной ролью в развитии анемии;
- осуществляется в синтезе холина (далее образуются ацетилхолин и ФЛ лецитин); в образовании карнитина (транспортёра высших карбоновых кислот из цитоплазмы в митохондрию); в превращении гормонов норадреналина в адреналин в коре надпочечников; в процессе конъюгации ксенобиотиков в печени.

Во всех перечисленных процессах источником метильной группы является активная форма метионина S-аденозилметионин;

- предотвращает накопление гомоцистеина, осуществляя его метилирование и превращение в метионин. Метильная группа в этом случае переносится с метилтетрагидрофолиевой кислоты (см. «Витамин В₉ (фолиевая кислота)»).

Совместные метаболические эффекты витамина В₁₂ и тетрагидрофолиевой кислоты являются весьма тесными;

2) 2-я активная форма — *дезоксаиденозилкобаламин* — содержится в митохондриях, осуществляет изомеризацию метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Метилмалонил-КоА образуется из пропионил-КоА в процессе β-окисления ВЖК с нечетным числом атомов углерода (образуется остаток из трех атомов углерода — пропионовая кислота). Этот процесс увеличивает пул сукцинил-КоА, необходимого для синтеза порфиринового цикла гема.

Высокие концентрации гомоцистеина, вызванные гиповитаминозом В₁₂, сопровождаются серьезными метаболическими нарушениями. Гомоцистеин активирует системы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, повышает митотическую активность гладкомышечных клеток сосудов. Гипергомоцистеинемия встречается более чем у 60 % больных ИБС. Прямая связь гипергомоцистеинемии была установлена с риском развития ИМ, застойной сердечной недостаточностью.

5.7. ВИТАМИН В₉ (ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА)

Этот витамин не синтезируется в клетках птиц и млекопитающих, но содержится в растительных и животных пищевых продуктах (печень, сыр, яйцо, капуста, свекла). Их термическая обработка приводит к потере от 50 до 95 % витамина В₉. В организм человека его также поставляет микрофлора кишечника.

Усвоение фолиевой кислоты весьма непростое. Всасывание происходит в верхних отделах тонкого кишечника, при нем происходит метилирование, а затем восстановление, и образуется активная форма ТГФК. Восстановление осуществляет фермент фолатредуктаза, в отношении которой выявлено много различных мутаций, снижающих ее активность.

В печени ТГФК накапливается в виде N⁵-метил-ТГФК, основной запасной формой фолатов. Запас рассчитан на три месяца при отсутствии поступления витамина. Содержание фолатов в печени зависит от наличия витаминов В₁₂, биотина, аскорбата и аминокислоты метионина (S-аденозилметионин является источником метильной группы, а В₁₂ поступает в составе трансметилазы).

Участие в метаболических процессах заключается в следующих направлениях:

- обмен аминокислоты серина, превращение в глицин и одноуглеродный фрагмент, связанный с ТГФК;
- синтез пуринового цикла с участием одноуглеродного фрагмента, связанного с ТГФК, — образование аденина и гуанина, азотистых оснований ДНК, РНК, макроэргических соединений АТФ, ГТФ;
- синтез креатина;
- синтез тимина (азотистое основание ДНК);
- образование адреналина из предшественника норадреналина;
- удаление патологического гомоцистеина превращением в метионин.

Избыток гомоцистеина негативно влияет на сосудистую стенку, в том числе и в области артерий миокарда. При поражении стенки сосуда на их внутренней оболочке формируется склонность к отложению холестерина, образованию бляшек. В том случае, если в описанный процесс вовлекается сердце, особенно венечные артерии, то он сопровождается приступами стенокардии, приводит к ИБС и ИМ в результате ишемии сердца.

5.8. ВИТАМИН D И СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА

В последние годы получены убедительные данные о взаимосвязи дефицита витамина D с патологией сердечно-сосудистой системы. Низкий уровень витамина D у человека связан с неблагоприятными факторами риска сердечно-сосудистых патологий, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипид-

демия, которые являются предикторами сердечно-сосудистых катастроф [44].

Структура. Витамин D, или *кальциферолы*, — группа химически родственных соединений, относящихся к производным стерина. Из них наиболее биологически активные *эргокальциферол* (D_2), *холекальциферол* (D_3 , ХКФ) и *кальцитриол* ($1,25(OH)_2D_3$) [15] (рис. 21).

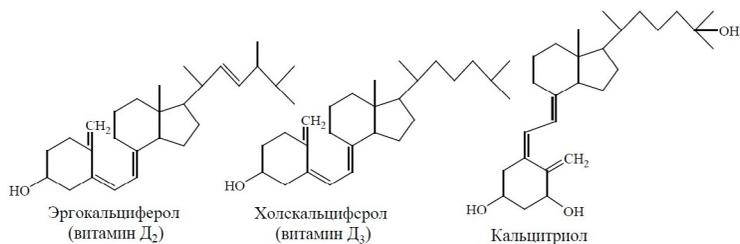


Рис. 21. Структура витамина D^1

Физико-химические свойства. Витамины D_2 и D_3 — белые кристаллы, жирные на ощупь, нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в жирах и органических растворителях.

Источники. Эргокальциферол поступает в организм человека только с растительной пищей. Основные источники эргокальциферола — хлеб и молоко. В растениях эргокальциферол образуется из *эргостерина* под действием УФ-лучей.

ХКФ образуется в коже человека под действием УФ-лучей (длина 290–315 нм) из 7-дегидрохолестерина (провитамин D_3) и поступает с пищей животного происхождения. Особенно его много в сливочном масле, желтке яиц (140–390 МЕ/г), рыбьем жире.

ХКФ и эргокальциферол входят в состав многих витаминных препаратов. Их также добавляют к пищевым продуктам, в частности к молоку и крупам.

Активация. Гормонально-активной формой витамина D является *кальцитриол*. Он образуется в организме человека из ХКФ и эргокальциферола.

¹ Источник: <https://ppt-online.org/660653>.

ХКФ в комплексе с витамин-D-связывающим белком переносится кровью из эпидермиса кожи или кишечника в печень (витамин-D-связывающий белок переносит также и другие виды витамина D). В печени под действием 25-гидроксилазы он превращается в *кальцидиол*. ХКФ переносится витамин-D-связывающим белком из печени в клетки проксимальных извитых канальцев почек, где с участием митохондриальной 1 α -гидроксилазы превращается в кальцитриол или с участием митохондриальной 24 α -гидроксилазы в гормонально-неактивную форму — 24,25 (ОН)₂D₃ (24,25-дигидроксивитамин D₃). Синтез кальцитриола через активацию 1 α -гидроксилазы стимулирует парат-гормон (рис. 22).

Гормональная активность кальцитриола в 10–100 раз выше кальцидиола.

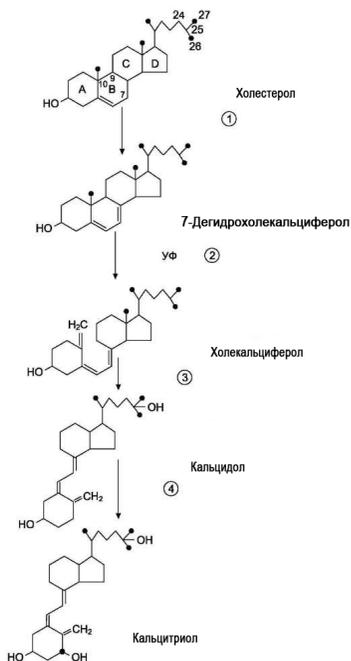


Рис. 22. Синтез кальцитриола²

²Источник: <https://clck.ru/38pXLj>.

Суточная потребность для детей 12–25 мкг (500–1000 МЕ), для взрослого человека потребность значительно меньше [14].

Этапы синтеза витамина D₃

Синтез витамина D₃ состоит из нескольких этапов.

1 этап. В эпидермисе провитамин D₃ (7-дегидрохолестерол) под действием УФ-излучения ($\lambda = 310$ нм) при температуре тела превращается в ХКФ.

2 этап. В эпидермисе ХКФ связывается с витамин-D-связывающим белком (или альбумином) и переносится кровью в печень. Эргокальциферол из кишечника также переносится в печень витамин-D-связывающим белком. В печени оба вещества превращаются в 25-гидрокси-D₃. Его обозначают 25 (ОН)D₃.

3 этап. Синтезированный в печени 25 (ОН)D₃ поступает в кровь и переносится витамин-D-связывающим белком в почки. В клетках проксимального извитого канальца гидроксилируется ферментом 1 α -гидроксилазой. Реакция гидроксилирования происходит с участием цитохрома P450 в системе МСО. За активацию 1 α -гидроксилазы отвечает паратиреоидный гормон. Образование паратиреоидного гормона стимулируется гипокальциемией, и наоборот, выделение паратиреоидного гормона ингибируется высоким уровнем Са [27].

Механизм действия 1,25(ОН)₂D₃

Механизм действия 1,25(ОН)₂D₃ соответствует действию стероидных гормонов через цитоплазматические рецепторы, затем ядерные рецепторы → транскрипция структурных генов → трансляция → синтез белков, опосредующих действие витамина D₃ (табл. 3). В то же время эффекты кальцитриола активируются в течение нескольких секунд–минут и опосредованы образованием вторых мессенджеров: циклических нуклеотидов, инозинтрифосфорной кислоты, диацилглицерола, арахидоновой кислоты.

Таблица 3

Действие 1,25(OH)₂D₃ на ткани-мишени

Мишени действия витамина D ₃	Ответ, биохимический процесс	Метаболический ответ
Тонкий кишечник	Синтез кальций-переносящего белка	Увеличивается всасывание Са и фосфата из кишечника
Кости	Увеличение метаболической активности остеобластов	Усиление минерализации, образование кристаллов гидроксиапатита
Почки	Синтез специализированных белков в извитом канальце	Реабсорбция Са и фосфата в канальце
Паращитовидные железы	Снижение продукции паратиреоидных гормонов	Снижение секреции паратиреоидных гормонов в кровь

Примечание: только витамин 1,25(OH)₂D₃ осуществляет реабсорбцию одновременно Са и фосфата.

Витамин D₃ и метаболизм в миокарде

Обмен фосфата. Витамин 1,25(OH)₂D₃ регулирует уровень фосфата крови, создавая этим условия синтеза АТФ в кардиомиоцитах для всех энергетических процессов, обеспечивает обмен глюкозы в активной форме глюкозо-6-фосфата, действие КФК-механизма, синтез нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Обмен Са. Поддерживает уровень Са крови, который обеспечивает сократительную функцию миокарда, передачу действия гормонов и нейромедиаторов через инозитолтрифосфатную (кальциевую) регуляторную систему. Рецепция инсулина, АДГ зависит от уровня Са в крови. Низкие уровни связаны с распространенной дисфункцией миокарда, смертностью от сердечной недостаточности и частотой внезапной сердечной смертности. Одним из объяснений может

быть увеличение в этой ситуации паратиреоидного гормона, вызывающего гиперкальциемию, повреждающее действие Са на ткани миокарда (провоцирует кальцификацию сердечных клапанов).

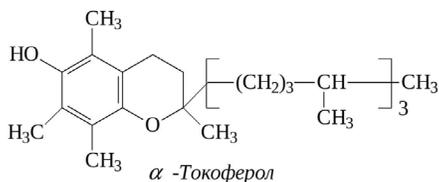
Гормональная, эндокринная системы. Рецепция инсулина, АДГ зависит от уровня Са в крови. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может увеличивать выработку NO в эндотелиальных клетках и этим регулирует тонус сосудов, снижая их жесткость. Витамин D_3 снижает выделение провоспалительных цитокинов [44], таких как ИЛ-6¹, ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- α .

Водно-солевой обмен. Участвует в нормализации артериального давления путем регуляции РААС за счет подавления экспрессии гена ренина. В контроле артериального давления, сосудистого тонуса и водно-солевого обмена система РААС занимает существенное место. Одновременно действие РААС, направленной на задержку Na в крови, сопровождается задержкой воды с участием АДГ. Уровень витамина D в крови коррелирует с диаметром левого предсердия, давлением в легочной артерии и в значительной степени связан с возникновением фибрилляции предсердий.

Контроль уровня кальцитриола в крови является необходимым для обеспечения метаболизма в здоровом сердце и предупреждении развития кардиопатологии.

5.9. ВИТАМИН Е (ТОКОФЕРОЛЫ)

Структура. Термин «витамин Е» включает 8 форм метильных производных токола: α -, β -, γ - и Δ -токоферолы и α -, β -, γ - и Δ -токотриенолы. Наибольшую биологическую активность проявляет α -токоферол:



¹ ИЛ - интерлейкин

Физико-химические свойства. Токоферолы представляют собой маслянистую жидкость, хорошо растворимую в органических растворителях.

Источники витамина Е для человека — растительные масла, салат, капуста, семена злаков, сливочное масло, яичный желток.

Суточная потребность взрослого человека в витамине Е примерно 15 мг. В течение беременности необходимо увеличение потребления витамина Е.

Метаболизм. Все формы витамина Е связываются энтероцитами и попадают в кровообращение с хиломикронами.

Витамин Е достигает печени, где специфический протеин (α -токоферол-транспортный протеин) селективно выделяет α -токоферол из всех поступающих токоферолов и включает его в ЛПОНП. Другие формы выделяются с желчью и мочой в виде карбоксиэтил-гидроксихроманов. Концентрация α -токоферола в ЛПОНП не может быть увеличена более чем в 2–3 раза, так как процесс абсорбции контролируется.

α -токоферол инактивируется в печени превращением в токофероновую кислоту и токоферонолактон. Токофероновая кислота и токоферонолактон затем конъюгируют с глюкуроновой и серной кислотой и выделяются с мочой как глюкурониды и сульфаты.

Биологическая роль. Токоферол является биологическим антиоксидантом, входит в состав неферментативной антиоксидантной системы организма, ингибирует реакции СРО в биологических мембранах.

α -токоферол выполняет регуляторную функцию, так как он ингибирует ПК С (α): предотвращает аутофосфорилирование ПК С или стимулирует дефосфорилирование ПК С фосфатазой РР2А.

α -токоферол ингибирует ключевые этапы воспаления:

- 1) производство моноцитами ИЛ-1 и хемотаксических белков;
- 2) спайку моноцитов с эндотелиальными клеткам;
- 3) производство артериальными эндотелиальными клетками ИЛ-8;

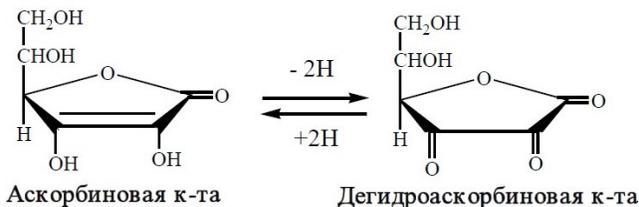
- 4) LDL-индуцированную пролиферацию клеток гладких мышц;
- 5) агрегацию тромбоцитов;
- 6) активацию НАДФ⁺ оксидазы;
- 7) производство коллагена- $\alpha 1$ фибробластами человека;
- 8) возрастное увеличение экспрессии коллагеназы фибробластов кожи человека.

Из-за своих антиоксидантных и противовоспалительных свойств, витамин Е предотвращает болезни, связанные с окислительным стрессом, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, хроническое воспаление и неврологические нарушения (болезни Альцгеймера и Паркинсона).

α -токоферол, подобно стероидным гормонам, регулирует активность некоторых генов. Он стимулирует синтез ТРМ, что ингибирует пролиферацию клеток гладких мышц. α -токоферол ингибирует экспрессию фагоцитарных рецепторов в клетках артериальных гладких мышц, моноцитах и макрофагах, что может предотвращать формирование пенистых клеток и развитие атеросклероза.

5.10. ВИТАМИН С (АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА)

Структура. АК — лактон кислоты, близкой по структуре к глюкозе. Существует в двух формах: восстановленной (АК) и окисленной (дегидроаскорбиновой кислотой, ДАК), которые обратимо переходят друг в друга в окислительно-восстановительных реакциях.



АК может окисляться кислородом воздуха, пероксидом и другими окислителями. ДАК легко восстанавливается цистеином, глутатионом, сероводородом.

Физико-химические свойства. Белые кристаллы, растворимые в воде. В слабощелочной среде происходят разрушение лактонового кольца и потеря биологической активности. При кулинарной обработке пищи в присутствии окислителей часть витамина С разрушается. Источники витамина С — плоды шиповника (2400 мг/100 г), облепиха (450 мг/100 г), смородина черная (300 мг/100 г), лимоны (40 мг/100 г), апельсины (30 мг/100 г), яблоки (30 мг/100 г), картофель свежий (25 мг/100 г), томаты (20 мг/100 г), молоко (2,0 мг/100 г), мясо (0,9 мг/100 г).

Суточная потребность человека в витамине С составляет 50–75 мг.

Биологические функции. АК вместе с ДАК образует в клетках окислительно-восстановительную пару с редокс-потенциалом + 0,139 В. Благодаря этой способности АК участвует в:

- реакциях гидроксирования пролина и лизина при синтезе коллагена;
- реакциях гидроксирования дофамина в норадреналин;
- синтезе стероидных гормонов в коре надпочечников;
- восстановлении Fe^{3+} в Fe^{2+} в кишечнике, что необходимо для всасывания Fe;
- освобождение Fe из ферритина;
- превращении фолата в коферментные формы.

АК является природным антиоксидантом, она подавляет реакции СРО двумя механизмами:

- восстанавливает окисленную форму витамина Е, поддерживая в мембране концентрацию активной формы восстановленного витамина Е;
- инактивирует АФК $\cdot O_2^-$, H_2O_2 , $\cdot NO$ в водной фазе.

5.11. ZN

Ежедневная потребность человека в Zn составляет 8–10 мг. В организме человека содержание Zn равно 2,4 г/70 кг и уступает лишь Fe, которое равно 5,4 г/70 кг. В среднем содержание в тканях равно 0,3–0,5 мМ, в мышцах — 240 мг/кг, в крови — 7 мг/л. Высокое

содержание Zn в сперматозоидах — 1900 мкг/г. Zn (в виде иона Zn^{2+}) поступает в организм: с пищей примерно 12 мг, с водой — 0,5 мг, с воздухом — 0,1 мг. Организмом усваивается 20–30 % поступающего с пищевыми продуктами Zn. В сыворотке крови Zn связан с альбуминами, α -2-макроглобулинами, трансферрином, цистеином и гистидином (рис. 23).



Рис. 23. Распределение Zn в организме человека¹

Концентрация Zn в плазме имеет суточные колебания: в утренних пробах выше, чем в послеобеденных, изменения идут параллельно с изменением содержания кортизола. Порог токсичности — 600 мг в день; период полувыведения из организма — 245 суток.

Витамины A, B₆ улучшают усвоение Zn, а Ca в больших дозах, Cu, марганец и Fe, напротив, препятствуют его усвоению. Zn — компонент, содержащий более 200 ферментов — металлопротеинов (табл. 4). Он входит в состав ядерного рецептора трийодтиронина T₃, формирует гексамерную, наиболее активную, структуру гормона инсулина, играет защитную роль в организме при загрязнении среды кадмием.

Из слюны околоушной железы человека выделен цинксодержащий белок. Предполагается, что он стимулирует регенерацию клеток вкусовых лукович языка и поддерживает их вкусовую функцию.

В геноме человека присутствует большое количество генов, кодирующих цинк-фингерные белки. Цинк-фингерный белок — цинковый палец (*англ.* zinc finger) — тип белковой структуры, стабилизированный одним или двумя ионами Zn^{2+} . Цинковые пальцы являются белковыми модулями, взаимодействующими со многими молекулами: основными являются ДНК — связывающие факторы транскрипции, ферменты рестрикции и другие. На рисунке 24 представлены основные направления участия Zn в обмене веществ.

¹Рисунок Л. А. Каминской.

Таблица 4

Основные цинксодержащие ферменты, участвующие в метаболизме миокарда

Класс	Фермент	Преращение с участием энзима	Органы, ткани
Оксидоредуктазы	СОД	Удаление супероксида — АОЗ	Кардиомиоциты
	Каталаза	Разложение пероксида $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$	Кровь, кардиомиоциты
	ЛДГ-1, ЛДГ-2, ЛДГ-3, ЛДГ-4, ЛДГ-5	Пируват ↔ лактат	Кардиомиоциты
Трансферазы	Тимидинкиназа	Тимидин + АТФ → тимидинмоно-фосфат; далее ТМФ → тимидинтрифосфат → включение в ДНК	Внутриклеточный фермент всех тканей
Лиазы	Карбоангидраза	Реакции с участием CO_2 , образование H^+ (ацидогенез) и гидрокарбоната $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$	Кровь, легкие, Эритроциты, кардиомиоциты
		Гидратация альдегидов в процессе их окисления в карбоновые кислоты	Кардиомиоциты

Окончание табл. 4

Класс	Фермент	Превращение с участием энзима	Органы, ткани
Лиазы	Карбоксипептидазы	Карбоксилирование биоактивных молекул	Кардиомиоциты, глюконеогенез
	Альдолаза	Фермент гликолиза и глюконеогенеза ферменты пентозного цикла	Все клетки
Гидролазы	Фосфодиэстеразы	Гидролиз цАМФ, цГМФ	Клетки всех тканей
	5' - нуклеотидазы	Гидролиз нуклеотидов	Клетки всех тканей
Синтетазы	Пируваткарбоксиллаза	Превращение: пируват → ЦУК; ЦТК, глюконеогенез	Кардиомиоциты
Биосинтез белка, регенерация, клеточное деление	РНК- и ДНК-полимеразы	Репликация, транскрипция	Все ядерные клетки организма

Оценка содержания Zn в тканях проводится косвенно: определяют в крови активность цинксодержащих ферментов — щелочной фосфатазы, карбоангидразы, ЛДГ, сорбитолдегидрогеназы.

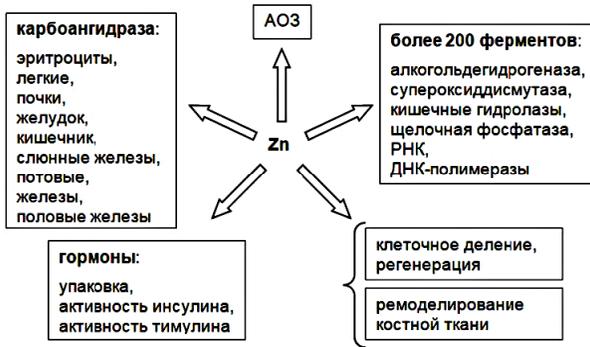


Рис. 24. Участие Zn в обмене веществ¹

Между двумя микроэлементами Cu и Zn существуют сложные взаимодействия. Ионы Zn^{2+} могут конкурировать с ионами Cu^{2+} за всасывание: $Zn \leftrightarrow Cu$.

! Обратите внимание

Действие инсулина, глюкагона и кортикостероидов зависит от концентрации Zn в организме. Cu и Zn взаимно усиливают гипогликемический эффект друг друга. Препараты Zn должны применяться внутрь только в сочетании с соединениями Cu.

Биохимические изменения при дефиците Zn

По данным ряда исследователей, дефицит Zn выявляется у 4,5 млрд человек, занимает в мире 1 место. В России частота выявления у детей недостаточности Zn отмечалась в Новосибирске (30%), Москве (48%), Челябинске (81%), Саратове

¹ Рисунок Л. А. Каминской.

(92 %). При всех аутоиммунных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях обнаруживают дефицит Zn в той или иной степени выраженности.

Алиментарные причины дефицита Zn:

- 1) недостаток в рационах питания;
- 2) избыток элементов-антагонистов (Cu и Ca), тормозящих всасывание;
- 3) избыток Fe, Pb, Cd, которые оказывают противоположное влияние на отдельные биохимические функции организма или способны замещать Zn в молекулах металлопротеина;
- 4) стрессы и психоэмоциональные перегрузки; в условиях физической нагрузки потребность в Zn возрастает в 2 раза, а при стрессах — до 4 раз;
- 5) прием алкоголя, поскольку алкогольдегидрогеназа (класс ферментов 1.1.1.1) относится к цинк-зависимым ферментам.

Дефицит Zn сопровождается:

- нарушением синтеза и распада нуклеиновых кислот;
- нарушением функционирования рибосом, процессов трансляции;
- нарушением энергетического обмена;
- нарушением метаболизма углеводов, липидов;
- нарушением АОЗ и активизацией СРО, что приводит к увеличению количества свободных радикалов, перекисей и усилению их повреждающего действия на мембраны клеток;
- снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, чувствительной к дефициту Zn.

Все это приводит к нарушениям деления, роста и созревания клеток, особенно костных и эпителиальных. Снижение содержания Zn сопровождается угнетением активности протеаз, обеспечивающих инактивацию вирусных, внутриклеточных и бактериальных агентов, что приводит к нарушению фагоцитоза и, в конечном результате, развитию инфекции. Увеличивается риск развития опухолевых процессов: дисбаланс Zn в составе фингерных белков вызывает активацию экспрессии протоонкогенов c-jun, c-myc, c-fos и других, снижается активность цинк-

зависимых эндонуклеаз, осуществляющих специфическую деградацию ДНК, в том числе генов, поврежденных различными мутагенами и канцерогенами.

5.12. ОБМЕН Mg В МЕТАБОЛИЗМЕ МИОКАРДА

Среди катионов организма человека Mg занимает четвертое место по содержанию в сыворотке крови после Na, K и Ca, по содержанию внутри клетки — второе место после K. В организме человека содержится около 70 г Mg (в виде катиона Mg^{2+}), главными депо являются костная ткань и мышцы, 2/3 находится в костной ткани. В сыворотке крови 65–75 % Mg присутствует в ионизированном состоянии, 22–25 % связано с альбумином, 3 % — с глобулином (рис. 25).



Рис. 25. Распределение Mg в организме человека¹

Сбалансированная диета содержит 400–500 мг/сутки, усваивается организмом только половина.

Всасывание происходит в основном в тонкой кишке. Увеличивают всасывание аминокислоты и витамин B₆, уменьшают ЖК, фосфат и оксалат, пищевые волокна адсорбируют Mg. Ca конкурирует с Mg за системы транспорта. Отмечен небольшой эффект усиления всасывания Mg при приеме витамина D₃ и под влиянием паратиреоидных гормонов. У здорового человека концентра-

¹ Рисунок Л. А. Каминской.

ция Mg в сыворотке крови поддерживается в достаточно узком диапазоне: норма — 0,7–1,1 ммоль/л.

Метаболические эффекты Mg. Выявлено около 290 генов и 600 белков, которые связывают Mg²⁺ [13] как кофактор, известно около 500 внутриклеточных биохимических реакций (табл. 5)

Таблица 5

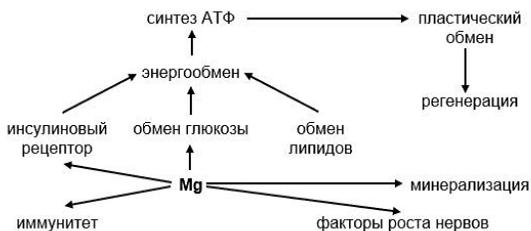
Основные магнийсодержащие ферменты

Класс	Фермент	Превращение с участием энзима	Ткани сердца
Трансферазы (фосфотрансферазы-киназы)	Гексокиназа, глюкокиназа, фосфоглюкомутаза, енолаза, 6-фосфофруктокиназа, пируваткиназа	Транспорт моносахаридов в клетку, гликолитический путь обмена, синтез АТФ	Энергообмен в миокарде
	Пиридоксалькиназа	Пиридоксаль + АТФ → пиридоксальфосфат + АДФ	Активация вит. В ₆ , все биохимические процессы с участием В ₆ в тканях сердца
	Дезоксиаденилаткиназа	АТФ + дАМФ → АДФ + дАДФ	Синтез ДНК, все ткани
	Инозитолмонофосфатаза	Синтезинозитолфосфата	Передача сигналов с участием фосфолипазы С
Гидролизы	Аденозинтрифосфатаза	АТФ + H ₂ O → АДФ + орто Ф	Клеточные мембраны, митохондриальные мембраны, микросомальные мембраны, миозин, актомиозин в тканях сердца

Окончание табл. 5

Класс	Фермент	Превращение с участием энзима	Ткани сердца
Гидролизы	НАД-аденилтрансфераза	Синтез НАД ⁺ , НАДФ ⁺	Энергетический обмен, пластический обмен, регенерация тканей миокарда
	АМФ-активируемая ПК-α	Выключение биосинтетических процессов при снижении АТФ в ответ на гипоксию	Организация метаболизма в тканях миокарда в условиях энергодифицита
Лигазы (синтетазы)	КоА-лигаза ЖК	Активация ЖК RCOOH → RCOSCoA	Синтез компонентов мембран, эфиров холестерина, метаболизм ЖК в митохондриях кардиомиоцитов

Mg стабилизирует молекулу АТФ (комплекс АТФ⁴⁻ • 2 Mg²⁺). В цитоплазме клетки в составе ферментов гликолиза он обеспечивает энергетическое направление метаболизма и синтез АТФ (субстратное фосфорилирование). В условиях анаэробного обмена в случае поражения участков сердца это единственный путь синтеза АТФ (рис. 26).

Рис. 26. Обмен Mg в организме¹¹Рисунок Л. А. Каминской.

Mg присутствует в составе рецептора инсулина. Он необходим для регуляции уровня Са и фосфата в крови, регулирует секрецию паратгормона и потенцирует метаболизм и эффекты витамина D, этим нормализует уровень Са в крови. Обмен Mg и Са тесно связаны между собой, физиологическое соотношение в организме человека Са:Mg = 1:0,6. Дефицит Mg сопровождается выделением Са с мочой, избыток Са вызывает дефицит Mg. Следует отметить регуляторную роль Са в инозитолтрифосфатном пути клеточного метаболизма, в регуляции чувствительности рецепторов инсулина, АДГ к изменению концентрации Са в крови.

! Обратите внимание

Усвоение Са зависит от наличия Mg, при этом усвоение Mg не зависит от присутствия Са.

Биохимические изменения энергетического обмена и обмена углеводов при дефиците Mg. Недостаток Mg в составе инсулинового рецептора формирует последовательность патологических процессов во всех тканях, в том числе и в полости рта. Эти патохимические изменения усиливаются снижением ряда других направлений метаболизма: синтеза НАД⁺ и НАДФ⁺, активности ферментов гликолиза, обмена ЖК. Дефицит Mg сопровождается увеличением синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α). Одновременно снижаются содержание глутатиона и ресурсы АОЗ.

Участие Mg в синтезе компонентов соединительной ткани. Магнийсодержащие ферменты принимают участие в синтезе компонентов соединительной ткани.

Mg снижает процессы разрушения соединительной ткани, входит в состав активного центра гиалуронансинтетаз HAS1, HAS2 и HAS3, которые, синтезируют основу гелеобразной среды — гиалуронан. Ион Mg²⁺ стабилизирует структуру транспортно-РНК, способствует снижению активности матриксных металлопротеиназ (ММП). Внеклеточный Mg уменьшает везикулярный транспорт ММП через внутриклеточный сигналь-

ный каскад. Дефицит Mg приводит к увеличению суммарной активности ММП и более активной деградации коллагеновых волокон, что также ухудшает механическую прочность соединительной ткани. Ионы Mg^{2+} необходимы для стабилизации конформации РНК, дефицит Mg приводит к увеличению количества нефункциональных молекул тРНК, снижает скорость синтеза белков [13].

Участие Mg в разрушении элементов соединительной ткани. Ионы Mg^{2+} ингибируют два очень важных фермента — транслгутаминазу и медь-зависимую лизилоксидазу, участвующих в формировании соединительной ткани. Трансглутаминаза активируется ионом Ca^{2+} и формирует поперечные глутамин-лизиновые сшивки, соединяющие вместе цепи эластина. Медь-зависимая лизилоксидаза катализирует поперечную сшивку цепей эластинов и/или коллагенов.

Нарушение соединительной ткани при дефиците Mg наблюдается в нескольких направлениях:

1) дефицит Mg → нет снижения уровня активности ММП → нет препятствия везикулярному транспорту ферментов во внеклеточное пространство → происходит усиление протеолиза белков внеклеточного матрикса;

2) дефицит Mg → увеличение поперечной сшивки цепей коллагена и эластина → одновременно увеличение активности → изменение структуры соединительной ткани;

3) дефицит Mg → увеличение общей активности гидролитических ферментов ММП → более активное разрушение коллагеновых волокон;

4) дефицит Mg → снижение активности гиалуронансинтетаз → снижение количества нитей гиалуронана в основном веществе внеклеточного матрикса → ухудшение свойства соединительной ткани.

Можно сделать вывод, что Mg принимает участие в двух процессах «ремоделирования» соединительной ткани — синтезе и деградации, что необходимо для физиологических процессов обновления.

! Обратите внимание

Нормальный уровень Mg в организме человека следует считать константой, контролирующей здоровье человека.

Лечение пациентов с острым ИМ посредством сульфата Mg и оротата Mg тормозит повреждение миокарда. При остром ИМ максимальные уровни ИЛ-6 и ММП-1 в крови значительно возрастают, но эти уровни остаются на сравнительно низком уровне у пациентов после магний-терапии, увеличение концентрации Mg в сыворотке крови уменьшает уровни ИЛ-6 и ММП-1.

5.13. CU В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА МИОКАРДА

Элемент Cu (в виде катиона Cu) поступает в организм в составе растительных и животных продуктов, особенно в продуктах моря, но недостаточно содержится в молоке и молочных продуктах. Общее содержание Cu в организме человека составляет приблизительно 100–150 мг, в крови 100 мкг/100 мл. В печени взрослых людей содержится в среднем 35 мг Cu на 1 кг сухого веса. В печени плода содержится в десятки раз больше Cu, чем в печени взрослых. Содержание Cu в крови ритмически изменяется в течение суток: максимум отмечается в полдень, минимум — в полночь.

! Обратите внимание

Потребность в Cu у взрослого человека составляет 2–6 мг в день. Максимально допустимая доза для человека — 10 мг в день. Всемирная организация здравоохранения рекомендует: в день норма поступления — 1,5 мг, максимальная — 5 мг.

Доза 200–250 мг в сутки является токсичной.

Всасывание Cu происходит в верхних отделах кишечника. Основной путь выделения — экскреция с желчью. В крови Cu присутствует в составе церулоплазмينا (до 60–65%), связывается с сывороточ-

ным альбумином (12–17%), транспортным белком транскуприном (12–14%), аминокислотами — гистидином, треонином, глутаматом (10–15%). На обмен Cu влияет состояние щитовидной железы. Гипертиреоз вызывает повышение концентрации в крови, гипотиреоз — снижение. Биологическая роль катиона Cu связана с участием в формировании активного (каталитического) центра множества ферментов класса оксидоредуктазы (табл. 6, рис. 27).

Медьсодержащие ферменты присутствуют во всех тканях. В эритроцитах 60% всей Cu содержится в составе СОД. Избыток Cu приводит к дефициту Zn, молибдена, марганца; недостаток выражается в снижении лизоцима.

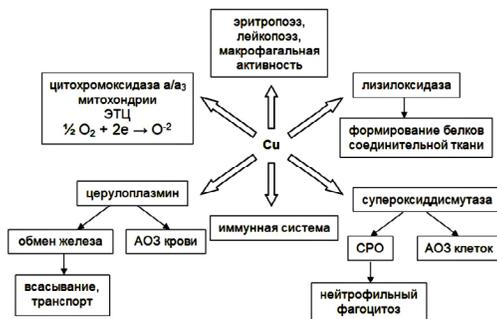


Рис. 27. Участие Cu в обмене веществ¹

Таблица 6

**Основные медьсодержащие ферменты, участвующие
в метаболизме миокарда**

Фермент	Участие энзима в метаболизме	Присутствие в тканях
Дофамин-β — гидроксилаза	Гидроксилирование дофамина — синтез норадреналина	Мозговое вещество надпочечников, нейроны симпатической нервной системы
Лизидоксидаза	Образование коллагеновых белков, эластина	Фибробласты

¹Рисунок Л. А. Каминской.

Окончание табл. 6

Фермент	Участие энзима в метаболизме	Присутствие в тканях
СОД	Удаление супероксида — АОЗ	Кровь, кардиомиоциты
Цитохром С-оксидаза (цитохром А/А3)	Окисление восстановленного цитохрома С — перенос электронов в ЭТЦ на кислород	Аэробные клетки внутренняя мембрана митохондрий
Церулоплазмин	АОЗ, обмен Fe: всасывание, транспорт, извлечение из тканей, синтез гемоглобина и цитохромов	Кровь

5.14. FE В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА МИОКАРДА

Fe относится к распространенным элементам окружающей среды, но его биодоступность низкая, и это один из факторов развития железодефицитной анемии — достаточно распространенного заболевания. Одновременно эволюционно выработаны механизмы, предотвращающие избыточное поступление Fe и регулирующие его уровень в крови. Транспорт и депонирование Fe происходит с участием белков трансферрина, ферритина, гемосидерина.

Всасывание и поступление в организм. Механизмы всасывания различны для двух типов Fe, присутствующего в пище: гемового и негемового (рис. 28). Гемовое Fe — железопорфириновый комплекс, всасывается легче с участием специальных рецепторов, процесс не подвержен влиянию различных факторов в просвете кишечника. Ионы Fe^{2+/3+} негемового происхождения всасываются в составе солей. Абсорбция негемового Fe определяется диетой и особенностями желудочно-кишечной секреции, зависит от его количества в потребляемой пище и биодоступности. Находится под влиянием обмена железо-связывающих белков: трансферрина, мобилферрина, муцина, интегрин. В дистальном отделе 12-перстной

кишки всасывается основной пул Fe (около 70%). Там пищевое Fe^{3+} восстанавливается дуоденальной оксидоредуктазой до Fe^{2+} . Только форма Fe соединяется с апоферритином, белком эпителиальных клеток слизистой кишечника. Образуется ферритин, в котором снова осуществляется переход $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$, физиологически доступную, устойчивую, нетоксичную форму депонирования Fe. При полном насыщении белка апоферритина Fe и превращении его в форму ферритина наступает так называемая «блокада» слизистой оболочки, при которой дальнейшее всасывание Fe прекращается. Другим ферродепонирующим белком является гемосидерин, который содержится в макрофагах костного мозга, печени, селезенке и других тканях.

Существует много факторов, влияющих на усвоение Fe. Адсорбцию Fe увеличивают аскорбиновая, лимонная, янтарная кислоты; фруктоза, сорбит; цистеин; никотинамид. Ее тормозят танины, содержащиеся в чае, молоко; карбонаты, оксалаты, фосфаты; отруби, растительные волокна; антацидные препараты.

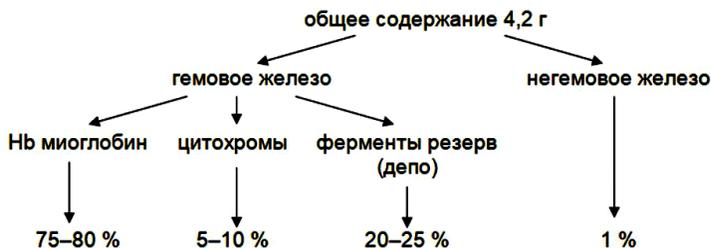


Рис. 28. Распределение Fe в организме человека¹

Регуляция метаболизма Fe в организме. Гепсидин (гепсидин). Одним из регуляторов обмена Fe служит синтезируемый в печени гепсидин. Его продукция усиливается при перегрузке Fe, цитокинами ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8; воспалении, острофазном ответе. Функции гепсидина по отношению к Fe:

- угнетение всасывания в кишечнике;
- угнетение мобилизации из депо;

¹ Рисунок Л. А. Каминской.

- увеличение депонирования в макрофагах и снижение выхода из них.

Образование и секреция гепсидина регулируется в печени 3 главными факторами:

- запасами Fe: повышение уровня Fe вызывает усиление продукции гепсидина, снижение — уменьшение синтеза гепсидина;
- эритропоэтической активностью: усиливает выделение факторов, угнетающих синтез гепсидина, что ведет к увеличению количества Fe, доступного для эритрона;
- воспалением: ИЛ-6 увеличивает продукцию гепсидина.

На рисунке 29, составленном по материалам Левина А. А. (2007), представлена цепь патохимических изменений с участием гепсидина.

ИЛ-1 → синтез ЛФ → конкуренция с трансферрином за связывание железа → поглощение железа из ЛФ макрофагами → дефицит железа в эритроцитах → повышение уровня ИЛ-6 → экспрессия гепсидина → снижение всасывания железа и увеличение накопления в макрофагах → дефицит железа



Рис. 29. Участие гепсидина в цепи патохимических изменений

Распределение Fe в организме. Различают два цикла обмена Fe:

— внешний включает всасывание Fe и выделение из организма (0,8–1,0 мг в сутки);

— внутренний — реутилизация в организме из депо, разрушенных клеток, ферментов.

Ферропортин — трансмембранный транспортер Fe из тканей доноров Fe — присутствует в макрофагах, 12-перстной кишке, печени и плаценте. По последним данным, он служит также рецептором для гепсидина. Ферропортин экспортирует Fe в плазму из 12-перстной кишки (это контроль поглощения) из макрофагов и гепатоцитов (это контроль освобождения Fe — продукта катаболизма эритроцитов и запаса железа в ферритине). В плазме Fe связывается с трансферрином. Fe можно отнести к «элементам-долгожителям»: время присутствия атома Fe в организме в различных формах равно примерно 10 годам.

Основные пути участия Fe в обмене веществ:

- 1) транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды);
- 2) транспорт и депонирование кислорода (гемоглобин, миоглобин);
- 3) формирование активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидоредуктазы, дегидрогеназы, оксидазы, гидроксилазы, СОД и другие);
- 4) синтез *коллагена* — главного белка соединительной ткани;
- 5) обмен фенилаланина по катехоламиновому пути и до конечных продуктов обмена. Недостаток Fe может вызвать накопление фенилаланина и смоделировать развитие патологических путей его обмена, как происходит при заболевании фенилкетонурия. Патологические пути опасны в любом возрасте, а не только в младенческом.

Железосодержащие ферменты. Самую большую долю среди представителей оксидоредуктаз составляют железосодержащие ферменты (табл. 7), многие из них содержат гем в активном центре. Негемовое Fe входит в состав железопротеидов, в которых образует сульфидные соли (FeS-белок).

Таблица 7

Стандартные редокс-потенциалы (в) ионов Fe и некоторых сопряженных пар в дыхательной цепи

Сопряженные пары	Редокс-потенциал (в)
Цитохром В ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)	+ 0,07
Цитохром C ₁ ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)	+ 0,23
Цитохром С ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)	+ 0,25
Цитохром А ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)	+ 0,29
Цитохром А ₃ ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)	+ 0,55
$\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$	+ 0,77

Эти белки присутствуют в ЭТЦ как тканевого дыхания, так и МСО, участвуя в создании нужного последовательного изменения окислительно-восстановительных потенциалов (табл. 8). От вида цитохрома и белка зависит окислительно-восстановительный потенциал пары $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$.

Таблица 8

Железосодержащие ферменты (Оксидоредуктазы)

Акцептор	Ферменты	Биохимический процесс	Ткани клетки
Акцептор цитохром	Цитохромы $B \rightarrow C_1 \rightarrow C \rightarrow A$	ЭТЦ внутренней мембраны МХ: перенос электронов, восстановление кислорода, образование метаболической воды, синтез АТФ, термогенез	Все аэробные клетки
	Неспецифические оксигеназы (синтез и деградация многих типов метаболитов и лекарств)	Монооксигеназы-микросомные, сомные, содержащие цитохром P-450	
Каталаза		Диоксигеназы микросомные, содержащие цитохром P-450	АОЗ, пероксидазная активность — окисление веществ в миокарде этанола
		$2 H_2 O_2 \rightarrow 2 H_2 O + O_2$	

Окончание табл. 8

Акцептор	Ферменты	Биохимический процесс	Ткани клетки
Акцептор цитохром	Пероксидаза	H_2O_2 + субстрат → окисленный субстрат + H_2O	АОЗ совместно с глутатионом
	ЛДГ	L-лактат → пируват	Кардиомиоциты, снижение лактацидоза, образование су ⁴ б-страпа биологического окисления
Акцептор железосеропротеин (негемовое Fe, совместно с ФП)	СДГ	Сукцинат ↔ фумарат (ЦТК)	Все аэробные ткани
В активном центре фермента ион Fe	Ксантиноксидаза	Ксантин → мочевая кислота одновременно продуцируется H_2O_2	Лейкоциты, фагоцитоз
	Пролингидроксилаза	Пролин → гидроксипролин	Лейкоциты, фагоцитоз
	Лизингидроксилаза	Лизин → гидроксизин	
	Фенилаланин-гидроксилаза	Фенилаланин → тирозин	Катехоламины (надпочечники, нейроны симпатической нервной системы), тиреоидные гормоны
Тирозингидроксилаза	Тирозин → диоксифенилаланин		

Состояние биохимических процессов при дефиците и избытке Fe. Избыток Fe:

- 1) ион Fe^{2+} является прооксидантом и увеличивает интенсивность СРО и ПОЛ ($\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^- \cdot$ (супероксид));
 - 2) снижает хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов.
- Недостаток Fe сопровождается явлением анемии и нарушением огромного числа тканевых метаболических процессов (рис. 30).



Рис. 30. Развитие нарушений метаболизма при дефиците Fe^1

Анализ 359 публикаций, проведенный авторами [28], и систематизация информации о распространенности дефиците Fe у пациентов с ИБС однозначно выявил, патофизиологические эффекты дефицита Fe, оказывающие влияние на функцию и структуру кардиомиоцитов, на течение, прогноз и качество жизни пациентов. Несомненно, дефицит Fe и ИБС — два тесно связанных патофизиологических процесса, и дефицит Fe может иметь пусковое значение для развития ИБС.

¹Рисунок Л. А. Каминской.

Тестовые задания

1. В проведении возбуждения в миокарде участвуют межклеточные ионные каналы, которые образуют электрические синапсы, — это

- а) промежуточные контакты;
- б) щелевые контакты;
- в) десмосомы;
- г) промежуточные и щелевые контакты;
- д) щелевые контакты и десмосомы.

2. Где в сердце располагаются секреторные кардиомиоциты?
(3 ответа)

- а) в миоцитах передней стенки правого предсердия;
- б) в ушках сердца;
- в) в желудочках;
- г) в миоцитах передней стенки левого предсердия;
- д) в ушках сердца и миоцитах передней стенки левого предсердия.

3. ПНФ секретируют

- а) миоциты предсердий;
- б) желудочки;
- в) желудочки, предсердие;
- г) нет верного ответа.

4. Мозговой натрийуретический пептид секретируют

- а) миоциты предсердий;
- б) желудочки;
- в) желудочки, предсердие;
- г) нет верного ответа.

5. Быстрая транскрипция генов происходит при выделении
- а) мозгового натрийуретического пептида;
 - б) предсердного натрийуретического пептида;
 - в) мозгового и предсердного натрийуретического пептидов.
6. Медленная транскрипция генов происходит при выделении
- а) мозгового натрийуретического пептида;
 - б) предсердного натрийуретического пептида;
 - в) мозгового и предсердного натрийуретического пептидов.
7. ПНФ (2 ответа)
- а) снижает выделение АДГ, увеличивает выделение альдостерона;
 - б) увеличивает выделение АДГ, снижает выделение альдостерона;
 - в) снижает выделение АДГ, выделение альдостерона, увеличивает вазодилатацию;
 - г) снижает выделение АДГ, увеличивает выделение альдостерона, вазодилатацию;
 - д) повышает экскрецию почками натрия и воды.
8. Увеличение сердечной недостаточности (диастолическое растяжение желудочка и систолическое напряжение стенки) значительно действует на
- а) выделение предсердного и мозгового натрийуретического пептидов;
 - б) выделение предсердного натрийуретического пептида;
 - в) выделение мозгового натрийуретического пептида.
9. Как расположены фибриллы коллагена в интерстиции миокарда по отношению к кардиомиоциту?
- а) параллельно;
 - б) перпендикулярно;
 - в) под углом;
 - г) спирально обвивают.

10. Начало процесса сокращения сердечной мышцы начинается с
- а) быстрого поступления в саркоплазму ионов Ca^{2+} , которые соединяются с тропонином;
 - б) быстрого удаления из саркоплазмы ионов Ca^{2+} , которые соединяются с тропонином;
 - в) быстрого поступления в саркоплазму ионов Ca^{2+} , которые отсоединяются от тропонина;
 - г) быстрого удаления из саркоплазмы ионов Ca^{2+} , которые отсоединяются от тропонина.
11. Тропонин в расслабленной мышце действует следующим образом:
- а) соединению актина и миозина способствуют молекулы тропонина, «закрывающие» участки связывания на актиновой нити;
 - б) соединению актина и миозина препятствуют молекулы тропонина, «закрывающие» участки связывания на актиновой нити;
 - в) соединению актина и миозина препятствуют молекулы тропонина «открывающие» участки связывания на актиновой нити;
 - г) соединению актина и миозина способствуют молекулы тропонина, «открывающие» участки связывания на актиновой нити.
12. Какие функции характерны для молекул ТпС и кальмодулина?
- а) каждая молекула отдает 4 иона Ca^{2+} при действии сигнала;
 - б) молекула тропонина отдает 4 иона, молекула кальмодулина связывает 4 иона Ca^{2+} при действии сигнала;
 - в) каждая молекула связывает 4 иона Ca^{2+} при действии сигнала;
 - г) молекула тропонина связывает 4 иона, молекула кальмодулина отдает 4 иона Ca^{2+} при действии сигнала.
13. Сократимость сердечной мышцы напрямую связана с уровнем общего и ионизированного Са в крови, уровень которого является определяющим. Укажите референтные значения общего Са и долю (%) ионизированного.
- а) 2,25–2,75 ммоль/л, 50 %;
 - б) 2,25–2,75 ммоль/л, 50 %;

- в) 2,5–3,5 ммоль/л, 50 %;
- г) 2,25–2,75 ммоль/л, 30 %;
- д) 2,5–3,5 ммоль/л, 30 %.

14. Существуют связи между содержанием альбумина и ионизированного Са в плазме крови. Укажите эту связь.

- а) альбумин ↑, Са ионизированный ↑;
- б) альбумин ↓, Са ионизированный ↓;
- в) альбумин ↑, Са ионизированный ↓;
- г) альбумин ↓, Са ионизированный ↑.

15. Дилатационная кардиомиопатия, характеризующаяся диффузным поражением миокарда с дилатацией (расширением) полостей сердца и резким снижением сократительной функции сердца, обусловлена

- а) мутацией гена синтеза белка миоглобина;
- б) мутацией гена синтеза ПНФ;
- в) мутацией гена синтеза фосфоламбана;
- г) мутацией гена синтеза белка кальсеквестрина.

16. Какой из участков ЭТЦ кардиомиоцитов является наиболее чувствительным к повреждающим факторам и возникает нарушение дыхания и фосфорилирования?

- а) НАДН — ФМН;
- б) ФАДН₂ — коэнзим Q;
- в) цитохром В — цитохром С₁;
- г) цитохром С — цитохром А/А3.

17. На каком переносчике электронов в дыхательной цепи кардиомиоцитов может возникнуть «утечка» электронов на кислород?

- а) НАДН;
- б) ФАДН₂;
- в) цитохром С1;
- г) цитохром С;
- д) цитохром А/А3.

18. Какой компонент дыхательной цепи переносит электроны на кислород?

- а) НАДН;
- б) ФАДН₂;
- в) цитохром С1;
- г) цитохром С;
- д) цитохром А/А3.

19. Присоединение одного электрона к молекуле кислорода O₂ сопровождается образованием вызывающего развитие СРО иона

- а) оксида;
- б) пероксида;
- в) супероксида.

20. Какие митохондриальные ферменты биологического окисления в кардиомиоцитах проявляют наибольшую активность в сравнении с другими тканями?

- а) СДГ;
- б) цитохром А/А3;
- в) СДГ, цитохром С;
- г) СДГ, цитохром А/А3;
- д) цитохром С.

21. Какое действие оказывает адреналин на ЭТЦ электронов в митохондриях?

- а) увеличивает процесс сопряжения дыхания и фосфорилирования;
- б) вызывает процесс разобщения дыхания и фосфорилирования;
- в) не оказывает действия на сопряжение дыхания и фосфорилирования;
- г) полностью ингибирует тканевое дыхание и фосфорилирования.

22. Выберите все возможные источники ВЖК для обеспечения метаболизма в миокарде: 1 — ХМ; 2 — ЛПНП; 3 — ЛПОНП; 4 — ЛПВП; 5 — адипоциты.

- а) 1, 2, 3, 4;
- б) 2, 3, 4, 5;
- в) 1, 3, 4;
- г) 1, 3, 4, 5;
- д) 1, 3, 5.

23. В метаболизме миокарда существенную роль играет карнитин, который использован для изготовления лекарственного средства L-карнитин. Обсудите роль карнитина.

- а) транспортер СЖК в цитоплазму кардиомиоцита;
- б) активатор СЖК в цитоплазме;
- в) активатор СЖК в митохондрии;
- г) транспортер ацил-КоА из цитоплазмы в митохондрию.

24. Снижение агрегации тромбоцитов, вазодилатацию сосудов, противовоспалительное действие проявляют продукты метаболизма

- а) ВЖК омега-3;
- б) ВЖК омега-6;
- в) ВЖК;
- г) всех ВЖК.

25. Какие ГЛЮТ присутствуют в кардиомиоцитах? (2 ответа)

- а) ГЛЮТ-1;
- б) ГЛЮТ-2;
- в) ГЛЮТ-3;
- г) ГЛЮТ-4;
- д) ГЛЮТ-5.

26. В условиях низкого уровня глюкозы начинает в кардиомиоците действовать

- а) ГЛЮТ-1;
- б) ГЛЮТ-2;

- в) ГЛЮТ-3;
- г) ГЛЮТ-4;
- д) ГЛЮТ-5.

27. Какой ГЛЮТ активируется инсулином?

- а) ГЛЮТ-1;
- б) ГЛЮТ-2;
- в) ГЛЮТ-3;
- г) ГЛЮТ-4;
- д) ГЛЮТ-5.

28. В условиях низкого уровня инсулина в кардиомиоците действует

- а) ГЛЮТ-1;
- б) ГЛЮТ-2;
- в) ГЛЮТ-3;
- г) ГЛЮТ-4;
- д) ГЛЮТ-5.

29. Назовите метаболический путь, обеспечивающий энергообмен водителям сердечного ритма, которые генерируют ритмически потенциалы действия.

- а) полный путь анаэробного гликолиза с участием глюкозы;
- б) анаэробный гликолиз с образованием;
- в) лактата;
- г) только β -окисление ВЖК;
- д) образование ацетил-КоА для ЦТК из любых субстратов.

30. Клетки миокарда могут работать в разном кислородном режиме, особенно при ишемии (гипоксии). Внутритканевой перенос _____ (вставить название субстрата) осуществляется с участием МСТ) от одних клеток к другим, включается фермент ЛДГ-1.

- а) сукцината;
- б) цитрата;

- в) малата;
- г) ацетоацетата;
- д) лактата.

31. Сравните запасы гликогена в миокарде, скелетных мышцах.

- а) миокард > мышцы;
- б) миокард < мышцы;
- в) миокард = мышцы.

32. Сравните скорость обновления гликогена в миокарде, скелетных мышцах.

- а) миокард > мышцы;
- б) миокард < мышцы;
- в) миокард = мышцы.

33. Два дисахарида являются источниками гексоз для синтеза гликогена: сахароза (состоит из глюкозы и фруктозы), лактоза (состоит из глюкозы и галактозы). Миокард использует для синтеза гликогена

- а) все гексозы;
- б) глюкозу, галактозу;
- в) глюкозу, фруктозу;
- г) глюкозу.

34. В состоянии покоя энергетический обмен в миокарде — его особенность — характеризуется высоким уровнем потребления

- а) глюкозы;
- б) СЖК;
- в) совместно глюкозы и СЖК.

35. Какой субстрат приобретает в миокарде особое значение при интенсивной физической работе, и доля его в энергетике миокарда возрастает до 65–90 %?

- а) СЖК;
- б) глюкоза;

- в) кетоновые тела;
- г) лактат.

36. Через какое время от момента ИМ концентрация миоглобина в крови повышается и его начинают определять в диагностике ИМ?

- а) через 0,5 часа;
- б) через 2 часа;
- в) через 4 часа;
- г) не ранее 8 часов.

37. Специфичным признаком некроза миокарда является достижение доли КФК-МВ в крови среди общей КФК, превышающей

- а) 15 %;
- б) 10–12 %;
- в) 8–10 %;
- г) 5–6 %;
- д) 2–3 %.

38. Ранним маркером некроза миокарда является попадание в кровотоки белка сБСЖК в результате повреждения клеточной мембраны кардиомиоцита примерно через _____ от начала болей.

- а) 0,5–1 часа;
- б) 2–3 часа;
- в) 4 часа;
- г) не ранее, чем через 5 часов.

39. Известно, что АДФ образуется в результате использования энергии АТФ и является активатором процессов энергетического обмена. В мышечных клетках в состоянии покоя концентрация АДФ все равно остается высокой. Это достигается за счет

- а) прекращения активности ЦТК;
- б) увеличения процесса разобщения дыхания и фосфорилирования;

- в) синтеза КФ;
- г) переход на анаэробный путь обмена.

40. Какие гормоны и нейромедиаторы вызывают стимуляцию и угнетение сердечной деятельности? 1 — катехоламины; 2 — ацетилхолин; 3 — тиреоидные гормоны; 4 — ионы K^+ ; 5 — ионы Ca^{2+} ; 6 — кортизол.

Стимуляция I:

- а) 1, 5, 6;
- б) 1, 2, 4, 5;
- в) 1, 3, 5, 6;
- г) 2, 3, 5, 6.

Угнетение II:

- а) 1, 5, 6;
- б) 2, 3, 4, 5;
- в) 2, 4, 6;
- г) 2, 4.

Вопросы для самопроверки

ВОПРОСЫ ПО МАТЕРИАЛУ ГЛАВЫ 1

1. Биохимические функции миоглобина, его химический состав. Этот белок присутствует только в миокарде? Определение миоглобина является строго специфичным тестом при ИМ?

2. Биохимические функции ТпТ. Этот белок присутствует только в миокарде? Определение ТпТ является строго специфичным тестом при ИМ?

3. Сделайте предположение о сроке развития ИМ на основании пояснения в условии задачи:

Врач ставит предварительный диагноз ИМ. Пациент четко не может объяснить начало развития сердечных болей. Анализ крови показал незначительное повышение миоглобина (норма в крови — до 40 нг/мл) и высокий уровень ТпТ. При повреждении миокарда миоглобин повышается уже через 1–2 часа в 10 и более раз (максимум повышения — через 4–8 часов), нормализуется к концу первых суток после ИМ. ТпТ имеет первый пик роста через 2–3 часа с максимумом через 8–10 часов, и высокий уровень сохраняется на протяжении 4–7 дней.

ВОПРОСЫ ПО МАТЕРИАЛУ ГЛАВЫ 2

1. Какие изоформы КФК Вам известны, какова их локализация? За счет какого изофермента возрастает активность КФК при ИМ?

2. Какую реакцию осуществляет фермент КФК? Биохимическое значение этой реакции для миокарда.
3. Какие сывороточные маркеры используют при ИМ?

ВОПРОСЫ ПО МАТЕРИАЛУ ГЛАВЫ 4

1. Какие известны пути синтеза АТФ в клетках организма человека в анаэробных и аэробных условиях? Какие характерны для миокарда?
2. Какое действие оказывает билирубин на процессы в ЭТЦ митохондрий? Может ли это действие сопровождаться нарушением синтеза АТФ?
3. Какие изменения в энергетических процессах в миокарде происходят при брадикардии, снижении АД?

ВОПРОСЫ ПО МАТЕРИАЛУ ГЛАВЫ 5

1. Биохимические функции и строение карнитина. Присутствует ли карнитин в других тканях организма человека?
2. Какие принципиальные изменения в субстратном обеспечении и процессах биологического окисления в миокарде происходят при дефиците карнитина?
3. Подумайте, почему одновременно с нарушением работы миокарда при дефиците карнитина возникают неврологические симптомы заболевания?
4. Какие биохимические функции у каждого из перечисленных компонентов лекарственного средства при условии, что у пациентов с острым ИМ на фоне применения цитофлавина (состав: янтарная кислота, инозин, рибофлавин, никотинамид) наблюдалась положительная динамика показателей состояния?
5. В каких биохимических процессах в миокарде они участвуют?
6. Составьте метаболическую схему их совместного действия с участием субстратов крови (углеводы, липиды, аминокислоты, гормоны).
7. Какая группа заболеваний носит название «алиментарные»?

8. Какое происхождение алиментарного заболевания можно предположить, учитывая специфику диеты?

9. Составьте схему основных метаболических путей обмена углеводов в миокарде.

10. Составьте схему возможных нарушений углеводного обмена при этом алиментарном заболевании:

Пациент жалуется на упадок сил, боли и судороги при ходьбе, врач замечает нарушение сердечной деятельности. При опросе пациента выяснилось, что в его диете преобладает калорийная рафинированная пища с высоким содержанием углеводов. Врач высказал мнение о начале развития алиментарного заболевания.

11. Какие формы витамина D существуют? Чем они отличаются и как образуются?

12. Какие известны пути обеспечения организма витамином D?

13. Объясните, почему в приведенной ситуации врач рекомендовал именно форму кальцитриол:

Пациент перенес заболевание печени, домосед, не бывает на солнце, диета не содержит рыбных продуктов, молока, растительных масел, жалуется на отеки и «сердечные перебои». При обследовании врач предупреждает о необходимости принимать лекарственную форму витамина D кальцитриол.

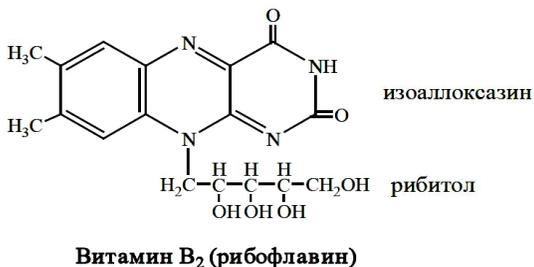
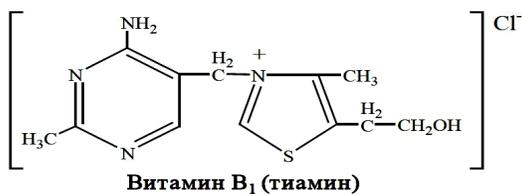
14. Какие метаболические процессы в сердце находятся под контролем кальцитриола?

ОТВЕТЫ

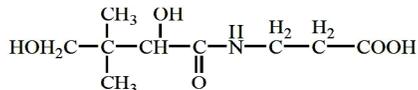
1 — Б	11 — Б	21 — Б	31 — Б
2 — А, Б, В	12 — В	22 — Д	32 — А
3 — А	13 — Б	23 — Г	33 — Г
4 — В	14 — В	24 — А	34 — А
5 — А	15 — В	25 — А, Г	35 — Г
6 — Б	16 — А	26 — А	36 — Б
7 — В	17 — Г	27 — Г	37 — Г
8 — В	18 — Д	28 — А	38 — Б
9 — Г	19 — В	29 — Б	39 — В
10 — А	20 — В	30 — Д	40 — I В, II Г

Приложение. Витамины¹

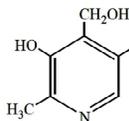
Формулы витаминов их биоактивных форм:



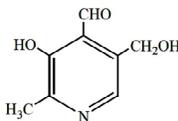
¹Источник: <https://clck.ru/38pXPu>.



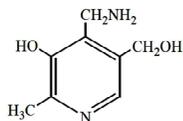
Витамин В₅



Пиридоксин

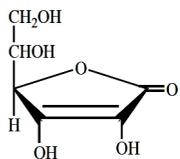


Пиридоксаль

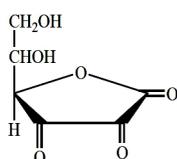


Пиридоксамин

Витамин В₆



Аскорбиновая к-та



Дегидроаскорбиновая к-та

Классификация витаминов

Витамин	Синоним	Группа
A ₁	Ретинол	Антиоксиданты (ж)
A ₂	Дегидроретинол	Гормоновитаминны
D ₂	Эргокальциферол	Гормоновитаминны (ж)
D ₃	ХКФ	
E	α-, β-, γ-токоферолы	Антиоксиданты (ж)
K ₁	Филлохинон	Гормоновитаминны
K ₂	Фарнохинон	Энзимовитаминны (в)
B ₁	Тиамин	Энзимовитаминны (в)
B ₂	Рибофлавин	Энзимовитаминны (в)
PP (B ₃)	Ниацин	Энзимовитаминны (в)
B ₅	Пантотеновая кислота	Энзимовитаминны (в)

Витамин	Синоним	Группа
B ₆	Пиридоксин	Энзимовитамины (в)
B _с , B ₉	Фолиевая кислота, фолацин	Энзимовитамины (в)
B ₁₂	Кобаламин	Энзимовитамины (в)
H	Биотин	Энзимовитамины (в)
C	АК Декидраскорбиновая кислота	Антиоксиданты (в) Энзимовитамины (в)
P	Биофлавоноиды, полифенолы	Антиоксиданты (в)
—	Липоевая кислота	Энзимовитамины (в) Антиоксиданты (в)

Примечание: ж — жирорастворимые, в — водорастворимые.

Список литературы

1. **Агаджанян, Н. А.** Нормальная физиология : учебник для студентов медицинских вузов / Н. А. Агаджанян, В. М. Смирнов. — Москва: Медицинское информационное агентство, 2009. — 520 с. — ISBN 978-5-9986-0001-2. — Текст : непосредственный.

2. Анализ сохранности представлений у практикующих врачей-кардиологов о биохимических процессах в организме / В. В. Кириллова, Л. А. Каминская, В. Н. Мешанинов [и др.]. — DOI 10.17513/srps.2306. — Текст : электронный // Научное обозрение. Педагогические науки. — 2020. — № 4. — С. 22–26.

3. **Асташкин, Е. И.** Коррекция энергетического обмена в миокарде — новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Асташкин // Сердце и метаболизм. — 2008. — № 21. — С. 1–3. — Текст : непосредственный.

4. **Асташкин, Е. И.** Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — Т. 5, № 7. — С. 112–123.

5. **Беловол, А. Н.** Энергетический метаболизм миокарда при сердечной недостаточности и возможности медикаментозной кор-

рекции / А. Н. Беловол, И. И. Князькова. — Текст : непосредственный // Практическая ангиология. — 2012. — № 1–2. — С. 50–51.

6. Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / под ред. С. Е. Северина. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 624 с. — ISBN 978-5-9704-1755-3. — Текст : непосредственный.

7. Биохимия мышечной ткани : презентация. — Текст. Изображение : электронные // MyPresentation.ru: [сайт]. — URL: https://mypresentation.ru/fp/?documents_5/af9bc1ad7d6ee8d046c2565505256311/1543008147_bioximiya-myshechnoj-tkani/1 (дата обращения: 06.11.2022).

8. Булавина, Л. В. Морфологическая характеристика относительных объемов соединительной ткани и кардиомиоцитов в норме и при остром инфаркте миокарда / Л. В. Булавина, В. Н. Жданович. — Текст : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 2 (16). — С. 43–47.

9. Влияние цитофлавина на параметры систолической функции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда / Д. И. Переверзев, Н. В. Симонова, В. А. Доровских, Р. А. Анохина. — DOI 10.30906/0869-2092-2017-80-1-14-17. — Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2017. — Т. 80, № 1. — С. 14–15.

10. Гайворонский, И. В. Анатомия дыхательной системы и сердца: учебное пособие / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук. — 4-е издание. — Санкт-Петербург : Элби, 2010. — 48 с. — Текст : непосредственный.

11. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Б. В. Алешин [и др.]. — 6-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 798 с. — ISBN 978-5-9704-2258-8. — Текст : непосредственный.

12. Глезер, М. Г. Предуктал — новое направление в цитопротекции миокарда / М. Г. Глезер, Е. И. Асташкин // Клиническая геронтология. — 1998. — № 1. — С. 1–9.

13. Громова, О. А. Механизмы воздействия Mg и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как осно-

вание для магнизиальной терапии дисплазий соединительной ткани / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. Ю. Егорова. — Текст : непосредственный // Лечащий врач. — 2010. — № 8. — С. 71.

14. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика : учебное пособие: клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов / Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Пигарова Е. А. [и др.]. — Тверь : Триада, 2020. — 48 с. — ISBN 978-5-94789-946-7. — Текст : непосредственный.

15. **Драпкина, О. М.** Плейотропные эффекты витамина D / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель. — DOI 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12, № 2. — С. 227–233.

16. **Драпкина, О. М.** Связь между дефицитом витамина B₁₂, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 1. — С. 100–106.

17. **Зильбернагель, С.** Наглядная физиология / С. Зильбернагель, А. Деспопулос. — Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2013. — 408 с. — (Наглядная медицина). — ISBN 978-5-94774-385-2. — Текст : непосредственный.

18. **Камкин, А. Г.** Физиология мышц / А. Г. Камкин, И. С. Киселева. — Текст : электронный // Атлас по физиологии. В двух томах. Том 1 : учебное пособие / А. Г. Камкин, И. С. Киселева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — ISBN 978-5-9704-2418-6. — Глава 4. — С. 9–12. — URL: <https://www.studentlibrary.ru/ru/doc/ISBN9785970424186-0005.html?SSr=07E7041337513> (дата обращения: 06.11.2022). — Режим доступа : по подписке.

19. Клеточный механизм действия медиаторов сердечных нервов: презентация. — Текст. Изображение : электронные. // MySlide.ru : [сайт]. — URL: <https://myslide.ru/presentation/skachat-kletochnyj-mexanizm-dejstviya-mediatorov-serdechnyx-nervov> (дата обращения: 06.11.2022).

20. Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (a) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний / О. В. Цы-

ганкова, К. И. Бондарева, Л. Д. Латынцева, А. А. Старичкова. — Текст : непосредственный // РМЖ. — 2020. — Т. 28, № 12. — С. 4–8.

21. Лабораторные методы диагностики инфаркта миокарда. Ферменты инфаркта миокарда. — Текст. Изображение : электронные // МедУнивер : [сайт]. — URL: <https://meduniver.com/Medical/cardiologia/284.html> (дата обращения: 06.11.2022)

22. Место мельдония в метаболической цитопротекции / В. С. Задонченко, Г. Г. Шехян, А. А. Ялымов [и др.]. — Текст : непосредственный // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2013. — Т. 21, № 9. — С. 448–453.

23. Основы биохимии Ленинджера : в 3 томах / Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2013.

24. Основы физиологии сердца / В. И. Евлахов, А. П. Пуговкин, Т. Л. Рудакова, Л. Н. Шалковская. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. — 335 с. — ISBN 978-5-299-00608-7. — Текст : непосредственный.

25. Патологическая биохимия / А. Д. Таганович, Э. И. Олецкий, И. Л. Котович. — Москва : Бином, 2013. — 447 с. — ISBN 978-5-9518-0511-9. — Текст : непосредственный.

26. **Переверзев, Д. И.** Состояние крови у больных с острым инфарктом миокарда на фоне введения цитофлавина / Д. И. Переверзев, Н. В. Симонова, В. А. Доровских. — DOI 10.17116/kardio201710419–23. — Текст : электронный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2017. — Т. 10, № 4. — С. 19–23.

27. **Подзолков, В. И.** Дефицит витамина D и сердечно-сосудистая патология / В. И. Подзолков, А. Е. Покровская, О. И. Панасенко. — DOI 10.26442/terarkh2018909144-150. — Текст : электронный // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90, № 9. — С. 144–150.

28. Роль активного витамина В₁₂ (холотранскобаламина) в формировании анемии беременных / Г. О. Керкешко, В. В. Дорофейков, Н. А. Патрухина, Е. В. Мозговая. — Текст : непосредственный // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64, № 5. — С. 96–105.

29. Сердечно-сосудистая система. Лекция 2. Регуляция сердечной деятельности: презентация. — Текст. Изображение : электронные // TheSlide.ru: [сайт]. — URL: <https://theslide.ru/uncategorized/serdechno-sosudistaya-sistemalektsiya-2regulyatsiya-serdechnoydeyatelnosti> (дата обращения: 06.11.2022).

30. **Степанова, А. А.** Роль витамина В₁ в питании и кровоснабжении сердечной мышцы / А. А. Степанова, Н. В. Степычева. — Текст : непосредственный // Инновационная наука. — 2021. — № 12–1. — С. 10–13.

Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм. — 638 с. — ISBN 978-5-94774-366-1. — Текст : непосредственный.

31. **Терентьев, А. А.** Биохимия мышечной ткани: учебное пособие / А. А. Терентьев. — Москва: РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 2019. — 76 с. — ISBN 978-5-88458-426-6.

32. **Третьякова, О. С.** Биоэнергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты / О. С. Третьякова, И. В. Заднипрыйный. — Текст : непосредственный // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. — 2020. — Т. 4, № 1. — С. 52–62.

33. **Трухачева, П.** Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии / П. Трухачева, М. В. Ежов. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2011. — Т. 7, № 3. — С. 365–370.

34. **Хастиева, Д. Р.** Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца / Д. Р. Хастиева, Н. Р. Хасанов. — DOI 10.15829/1560-4071-2022-4962. — Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. — 2022. — Вып. 27 (4).

35. Fatty Acid Metabolism. — Text. Image : electronic // Danielsmcatnotes.com: [site]. — URL: <https://danielsmcatnotes.com/biochemistry/fatty-acid-metabolism> (дата обращения: 06.11.2022).

36. Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo / I. Hartlapp, R. Abe, R. W. Saeed [et al.]. — DOI 10.1096/fj.01-0049com. — Text : electronic // FASEB journal. — 2001. — Vol. 15, iss. 12. — Pp. 2215–2224.

37. Fibrocytes: Bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis / E. C. Keeley, B. Mehrad, R. M. Strieter. — DOI 10.1016/j.

biocel.2009.10.014. — Text : electronic // International journal of biochemistry and cell biology. — 2010. — Vol. 42, iss. 4. — Pp. 535–542.

38. Human circulating fibrocytes have the capacity to differentiate osteoblasts and chondrocytes / Y. H. Choi, M. D. Burdick, R. M. Strieter. — DOI 10.1016/j.biocel.2009.12.011. — Text : electronic // International journal of biochemistry and cell biology. — 2010. — Vol. 42, iss. 5. — Pp. 662–671.

39. **Johnson, L. E.** Vitamin disorders in the elderly / L. E. Johnson. — Text : direct // Geriatric nutrition: A Comprehensive Review / J. E. Morley, Z. Glick, L. Z. Rubenstein. — New York : Raven Press, 1990. — Pp. 117–147.

40. **Lonsdale, D.** New Research and Developments of Water-Soluble Vitamins / D. Lonsdale. — DOI 10.1016/bs.afnr.2017.11.001. — Text : electronic // Advances in Food and Nutrition Research. — 2018. — Vol. 83. — 1st ed. — Winnipeg: Academic Press, 2018. — Pp. 1–56. — ISBN 978–0128118030.

41. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease / Lopaschuk G. D., Ussher J. R., Folmes C. D. L. [et al.]. — DOI 10.1152/physrev.00015.2009. — Text : electronic // Physiological Reviews. — 2010. — Vol. 90 (1). — Pp. 207–258.

42. **Shahidi, F.** Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits / F. Shahidi, P. Ambigaipalan. — DOI 10.1146/annurev-food-111317–095850. — Text : electronic // Annual review of food science and technology. — 2018. — Vol. 9. — Pp. 345–381.

43. Stage III of Catabolism / D. W. Ball, J. W. Hill, R. J. Scott. — Text : electronic // Introduction to Chemistry: General, Organic, and Biological. — 2012. — Chapter 20.4. — URL: <https://2012books.lardbucket.org/books/introduction-to-chemistry-general-organic-and-biological/s23–04-stage-iii-of-catabolism.html> (accessed: 18.04.2022).

44. Vitamin D and the Cardiovascular system / J. N. Artaza, R. Mehrotra, K. C. Norris. — DOI 10.2215/CJN.02260409. — Text : electronic // Clinical journal of the American Society of Nephrology. — 2009. — Vol. 4, iss. 9. — Pp. 1515–1522.

Учебное издание

Кириллова Венера Вячеславовна
Каминская Людмила Александровна
Благодарева Мария Сергеевна
Мещанинов Виктор Николаевич

БИОХИМИЯ МИОКАРДА

Учебное пособие

Редактор П. О. Долинская
Верстка К. С. Савиловой

Подписано в печать 14.03.2024. Формат 60×84 1/16.
Гарнитура Newton. Усл. печ. л. 7,7.
Уч.-изд. л. 5,61. Тираж 50 экз.

Уральский государственный медицинский университет
Редакционно-издательский отдел УГМУ
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3
Тел.: +7 (343) 214-85-65
E-mail: rio@usma.ru

Отпечатано в ООО «Издательство УМЦ УПИ»
620049, Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2
+7 (343) 362-91-16, +7 (343) 362-91-17
3629116@mail.ru



9785001680604