

УДК 612.172

В. Я. Изаков, Ю. Л. Проценко, О. Н. Бершицкая

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ГОМЕОМЕТРИЧЕСКОЙ И ГЕТЕРОМЕТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА

Основными системами, которые обеспечивают регуляцию сократимости миокарда являются: адренергическая, хроноинотропная (зависимость силы сокращений от частоты стимуляции) и зависимость силы от начальной длины. Обычно считается, что эти контуры регуляции являются независимыми, а эффекты частоты стимуляции, катехоламинов и начальной длины в большом диапазоне действия аддитивны. Идея о независимости действия инотропных факторов и длины вытекала из предположения, что их влияние осуществляется через разные точки приложения. Именно на основе идеи независимости влияния инотропных факторов и длины шел поиск индексов сократимости.

Однако постепенно накапливаются данные о том, что влияние инотропных факторов и начальной длины неаддитивны. Об этом, в частности, свидетельствует зависимость нормированной кривой длина — сила от частоты стимуляции, кальция, катехоламинов и других воздействий. Цель настоящей работы — представить дополнительные доказательства в пользу этой точки зрения.

В работе использованы два подхода. Первый — многофакторный активный эксперимент типа 2^3 , который позволяет осуществить комплексное влияние факторов на состояние объекта и оптимально использовать факторное пространство. Второй — изучение сократимости миокарда в случайном режиме стимуляции с вычислением корреляционных функций интервал — сила при разных начальных длинах. Достоинством активного многофакторного эксперимента, по сравнению с классическим поочередным изменением переменных, является одновременное варьирование факторов, вызывающих изменение сократимости, что позволяет добиться значительного увеличения точности и снизить дисперсии коэффициентов регрессии. Достоинством метода изучения сократимости в случайном режиме является приближение к условиям естественного функционирования миокарда, возможность использования стандартного математического аппарата теории случайных функций, возможность использования подхода в будущем при оценке сократимости интактного сердца. Если метод активного планирования позволяет количественно оценить эффекты инотропных факторов и степень их взаимодействия в статических условиях, то второй подход дает возможность исследовать динамические характеристики миокарда и влияние на них инотропных факторов и начальной длины.

Методика исследований

Эксперименты проведены на изолированных полосках предсердий и желудочков миокарда кролика, крысы и лягушки, которые сокращались в изометрическом режиме. Из одного сердца вырезали полоски предсердия и желудочка, которые помещали в двухканальную механографическую установку. Состав основного раствора для теплокровных: NaCl 145, KCl 4, CaCl_2 2,7, MgCl_2 1, NaHCO_3 4, NaH_2PO_4 1,8, глюкоза 10 ммоль; для холоднокровных: NaCl 110, KCl 2,5, CaCl_2 1,8, NaHCO_3 2,38, K_2HPO_4 0,08, глюкоза — 5,5 ммоль. Температура в камере при экспериментах на сердце лягушки составляла 20 °С. Для активного многофакторного эксперимента были выбраны следующие точки: межимпульсный интервал 2 и 6 с, начальная длина от l_0 до 140 % l_0 , уровень CaCl_2 2 и 1 ммоль для теплокровных и 0,5 и 1 ммоль для сердца лягушки. При исследовании сократимости в случайном режиме использовался специальный генератор, который выдает Гауссовскую случайную последовательность импульсов (типа «усеченного» белого шума) с регулируемой дисперсией. Коэффициент вариации межимпульсного интервала варьировал в пределах 15—18 %, значение автокорреляционной функции для межимпульсных интервалов на первом сдвиге было ниже 0,1. Для анализа использовалось 200 циклов.

тическая депрессия» на фоне кофеинотрасистолической потенциации видна в использованных концентрациях препаратации на парной стимуляции. Возвход Na^+ обуславливает постэкстрактивации тонического компонента соим и обеспечиваемого $\text{Na}-\text{Ca}$ обменом Na , а направленность — поляриим мембраны в ходе двоянного поСа в клетку. То обстоятельство, чтоохлажденном сердце, где натриевыйованной кривой длина — сила резкоположения.

не обязательно увеличение активый вход Na^+ с экстраистолическими тонического компонента потениской активности функционироваического сопряжения обеспечивают,ула вызывать сократительный откарде с нарушенным аэробным меий миокарда мы видели, что послеского миокарда полностью подаврная стимуляция была способнаеще в течение 2—3 мин. В усло260 % на парной стимуляции соысоким потреблением кислорода,роля. Но при ишемии, можно поСа обмен, не требующий макрокальциевого насоса СПР осущетепени за счет гликогенолиза. Изно связаны с СПР. Как было пов миокарде в ходе сердечногоие (до 30 %), первое наблюдаетовпадает по времени с моментомя, т. е. работой кальциевого наобный источник энергетическогоывавлять резервные возможности

не от частотной, может не соическим возбуждением, по-видиого компонента потенцированности функционирования СПР ми-

Поступила в редакцию
29.IV 1980 г.

Результаты исследований и их обсуждение

При реализации матрицы планирования двухуровневого полного факторного эксперимента оказалось, что сила сокращений P и максимальная скорость нарастания сокращений $(dp/dt)_{\max}$ в диапазоне изменения факторов могут изменяться более чем на порядок. В силу этого обстоятельства построчные дисперсии, оцененные по критерию Кохрена, оказались неоднородными, поэтому пришлось изменить «выход» системы. При использовании вместо P и $(dp/dt)_{\max}$ их логарифмов удалось добиться однородности построчных дисперсий и в дальнейшем ставить дополнительные эксперименты в одной из произвольно выбранных точек факторного пространства.

Во всех препаратах желудочков кролика сила сокращений зависит не только от самих переменных, т. е. кальция, частоты стимуляции и начальной длины, но и от эффектов взаимодействия. Значительным оказался коэффициент при члене X_2X_3 . Если представить результаты в нормированном виде, т. е. принять свободный член равным 1, то усредненное уравнение регрессии для желудочков кролика имеет вид:

$$\bar{y} = 1 - 0,12x_1 + 0,57x_2 + 0,44x_3 + 0,19x_2x_3. \quad (1)$$

В разных препаратах желудочков кролика величина коэффициента при парных взаимодействиях колебалась от 0,22 до 0,57. Наличие значимых членов означает, что влияние кальция зависит от начальной длины. В свою очередь эффекты растяжения определяются уровнем кальция. Отметим также, что если об эффекте судить не по силе, а по $(dp/dt)_{\max}$, то эффекты взаимодействия факторов становятся еще более выраженными. Выявлены взаимодействия и в отношении длительности активного состояния, о котором судили по ВДМ (время достижения максимума). В предсердии кроликов ситуация во многом близка к наблюдаемой в желудочках кролика, однако эффекты взаимодействия приблизительно в два раза слабее.

Обобщенное, нормированное уравнение регрессии силы сокращения для желудочка и предсердия лягушки имеет вид, близкий к желудочку кролика. Конкретные значения коэффициентов видны из уравнений (2) для желудочка и (3) для предсердия лягушки.

$$\bar{y} = 1 - 0,1x_1 + 0,77x_2 + 0,51x_3 + 0,43x_2x_3, \quad (2)$$

$$\bar{y} = 1 - 0,05x_1 + 0,56x_2 + 0,77x_3 + 0,53x_2x_3 \quad (3)$$

Таким образом, у всех исследованных животных сила сокращений миокарда определяется не только уровнями самих инотропных факторов, но и эффектами взаимодействия, а эффекты инотропных факторов и начальной длины неаддитивны.

Динамические характеристики ритмоинотропной системы также зависят от начальной длины. Это особенно четко выявляется при низких частотах стимуляции. Так в желудочках и предсердиях крысы коэффициенты корреляции, межстимульный интервал (T), сила сокращений (P) при $T=1,8$ с и $l=l_0$ составляет 0,12—0,15, а при $l_{\max}$ 0,4—0,5. При $T=1,9$ с он меняется от —0,18 до 0,9 при изменениях длины от l_0 до $l_{\max}$. В желудочках и предсердиях лягушки коэффициенты корреляции при $T=3,8$ с меняются от 0 до 0,5. Аналогичные результаты получены для обоих отделов сердца кролика. Поскольку в сердцах теплокровных коэффициент корреляции $T-P$ отражает в первую очередь перетекание Ca из поглощающей части CP (саркоплазматического ретикула) в терминальные цистерны, процесс переноса Ca является зависимым от длины.

Выводы

1. При исследовании совместного влияния частоты стимуляции, ионов Ca , и начальной длины методом активного многофакторного эксперимента выявлены эффекты взаимодействия. Влияние начальной длины и кальция на силу сокращений неаддитивны в предсердиях и желудочках теплокровных и холоднокровных животных.

2. Механические условия функции межимпульсный интервал деформаций на динамику перерас

Лаборатория биофизики
Свердловского института гигиены
труда и профзаболеваний

УДК 612.172

В. Я.

ЗАВИСИМОСТЬ (ФЕНОМЕНА ФРАНКА) СОС

После исследований на од то, что связь длина — сила обусловлена влиянием и тонкими нитями миокарда сердечную мышцу и являлась Старлинга. Однако даже в скел крытия нитей и силой сокращения фибрилл и в основном в области выше $l_{\max}$). В сердечной мышце отвечает области двойного время одиночных сокращений настоящее время накапливаются сила обусловлена влиянием ион жения. Обычно связь длина — сила, трудно исключить, что скорость и оказывает то или иное ности, свидетельствуют данные сложной переходный процесс с

Мы изучали влияние ионот изменением частоты стимуляции деформации препаратов, на связь

М

Эксперименты проведены в извлекаемых из правого желудочка, тиреумическую ванночку, заполненную смесью 95 % O_2 + 5 % CO_2 , при $10-30^\circ C$, точность задания $\pm 0,01$ град/с. Концы препарату, другой — к стержню электрогенератору механических колебаний с помощью генератора НГПК-1 ти Ф-1510 и с него на ГМК-1. стержня датчика деформации, шествляли сверхпороговыми и пературе $25^\circ C$ и частоте стимуляции, при которой сила изометрически уменьшали до $0,7 l_{\max}$, и с этой скоростью в диапазоне $0,006-0,01$ с той же скоростью восстанавливали длину — сила как при увеличении гистерезисные явления. При влиянии инотропного состояния

их обсуждение

ровного полного факторного эксперимента. Максимальная скорость нарастания сокров могут изменяться более чем на порядок дисперсии, оцененные по критерию Фишера. Было изменено «выход» системы. При этом удалось добиться однородности дополнительных экспериментов в пространстве.

сокращения зависит не только от начальной длины, но и от эффективности при члене X_2X_3 . Если принять свободный член равным в кролика имеет вид:

$$x_3 + 0,19x_2x_3. \quad (1)$$

а коэффициента при парных взаимодействиях членов означает, что влияние очередных эффектов растяжения определено об эффекте судить не по силе, а по значимости активного состояния, описанному. В предсердии кроликов в желудочках кролика, однако эффекты

и силы сокращения для желудочка кролика. Конкретные значения для предсердия

$$x_3 + 0,43x_2x_3, \quad (2)$$

$$x_3 + 0,53x_2x_3 \quad (3)$$

для сокращения миокарда определены, но и эффектами взаимодействия неаддитивны.

системы также зависят от начальных частот стимуляции. Так коэффициент корреляции, межстимульный индекс I_0 составляет 0,12—0,15, а при $I_0 = 0,9$ при изменениях длины от I_0 коэффициенты корреляции при $T = 3,8$ с изучены для обоих отделов сердца. Коэффициент корреляции $T-R$ отражает часть СР (саркоплазматический перенос Ca является зависимым

ты стимуляции, ионов Ca , и на эксперименте выявлены эффекты на силу сокращения неаддитивных кровеносных животных.

2. Механические условия определяют значение коэффициентов корреляционной функции межимпульсный интервал — сила сокращения, что свидетельствует о влиянии деформаций на динамику перераспределения ионов кальция внутри клетки.

Лаборатория биофизики
Свердловского института гигиены
труда и профзаболеваний

Поступила в редакцию
29.IV 1980 г.

УДК 612.172

В. Я. Изаков, Б. Л. Быков

ЗАВИСИМОСТЬ СВЯЗИ ДЛИНА — СИЛА (ФЕНОМЕНА ФРАНКА — СТАРЛИНГА) ОТ ИНОТРОПНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА

После исследований на одиночных волокнах скелетной мышцы стало общепринято, что связь длина — сила обусловлена изменением степени перекрытия между толстыми и тонкими нитями миофибрилл. Эта точка зрения была экстраполирована на сердечную мышцу и являлась доминирующей при объяснении феномена Франка — Старлинга. Однако даже в скелетной мышце четкая корреляция между степенью перекрытия нитей и силой сокращения наблюдается только при полной активации миофибрилл и в основном в области длин саркомеров выше $2,2 \mu m$ (т. е. при длинах выше l_{max}). В сердечной мышце физиологический диапазон длин ($l_{max} - 0,8 l_{max}$) соответствует области двойного перекрытия нитей. Кроме того, сердечная мышца во время одиночных сокращений работает в условиях, далеких от полной активации. В настоящее время накапливаются данные о том, что в сердечной мышце связь длина — сила обусловлена влиянием исходной длины на систему электромеханического сопряжения. Обычно связь длина — сила исследуется в статическом режиме. С другой стороны, трудно исключить, что скорость деформации также является существенной переменной и оказывает то или иное влияние на кальциевую активацию. Об этом, в частности, свидетельствуют данные о том, что при быстрых изменениях длины возникает сложный переходный процесс с задержанной кальциевой активацией.

Мы изучали влияние инотропного состояния, разные уровни которого задавались изменением частоты стимуляции и температуры в условиях регулируемой скорости деформации препаратов, на связь длина — сила.

Методика исследований

Эксперименты проведены на тонких (сечение менее $0,5 \text{ мм}^2$) папиллярных мышцах, извлекаемых из правого желудочка сердца кролика. Полоски помещали в термостатируемую ванночку, заполненную проточным раствором Кребса. Раствор аэрировали смесью 95 % O_2 + 5 % CO_2 , pH раствора — $7,3 \pm 0,5$. Диапазон изменения температуры 10—30 °C, точность задания $\pm 0,5$ °C, скорость изменения температуры при охлаждении 0,01 град/с. Концы препарата жестко крепились: один к датчику силы — механотрону, другой — к стержню электромагнитного задатчика линейных деформаций — генератору механических колебаний ГМК-1. Скорость и величину деформации задавали с помощью генератора НГПК-3М, сигнал с которого подавался на усилитель мощности Ф-1510 и с него на ГМК-1. Величину деформации регистрировали по перемещению стержня задатчика деформаций с помощью фотодатчика. Стимуляцию препарата осуществляли сверхпороговыми импульсами постоянного тока разной частоты. При температуре 25 °C и частоте стимуляции 0,2 с⁻¹ определяли величину l_{max} , т. е. длину, при которой сила изометрических сокращений максимальна. Затем длину препарата уменьшали до $0,7 l_{max}$, и с этого уровня производили растяжение с регулируемой скоростью в диапазоне 0,006—0,0006 $l_{max}/с$. После достижения заданной длины препарат с той же скоростью восстанавливался к исходной длине. Это позволило изучить связь длина — сила как при увеличении длины, так и при уменьшении длины и исследовать гистерезисные явления. При одинаковых условиях изменения длины анализировали влияние инотропного состояния при вариациях частоты стимуляции и температуры.