

t functional state and changes of li-
umulation in the myocardium is not
e heart contactile function under co-

УДК 612.172

С. Г. Казьмин, В. Я. Изаков, Ю. Л. Проценко,
О. Н. Бершицкая, Ф. А. Бляхман

ЭФФЕКТЫ ИНОТРОПНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ПАПИЛЛЯРНУЮ МЫШЦУ КРОЛИКА ПРИ ИЗМЕНЕНИЯХ ЕЕ НАЧАЛЬНОЙ ДЛИНЫ И ТЕМПЕРАТУРЫ

атуры

: Наука, 1977. 184 с.

М. Н. и др. О механизмах скоропо-
ца.— Патол. физиология и эксперим.

опросы патогенеза катехоламиновых
78, № 1, с. 87—93.

ишемическая болезнь сердца.— Кар-

и др. Механизм транспорта энергии
ктеристика креатинфосфокиназных
кн.: Метаболизм миокарда. М., 1977.

iczewska-Qredelt B., et al. Eviden-
ed to the healthy dogs in doses imi-
clusion.— *Cardiov. Res.*, 1978, 12,

of nonesterified fatty acids in plas-

на липолитическую активность тка-

of lipolysis on infarct size after ex-
Invest., 1973, 52, N 12, p. 1770—

Нийли Д. Р. Максимальные скорости
ин глюкозы в сердечной мышце.—
5.

ice of free fatty acids as a determi-
myocardial ischemic injury during po-
1974, 53, N 9, p. 1290—1296.

ucose and catecholamines in acute
8, N 5, p. 938—946.

l and ischemic heart and its impli-
d. J., 1976, 50, N 42, p. 1705—1709.

J. D. Control of energy production
suppl. 1, p. 75—79.

fatty acids on myocardial oxygen
mine infusion in man.— *Circulation*,

Поступила в редакцию
30.XI 1979 г.

Методика исследований

У гепаринизированных (500 е/кг) кроликов под нембуталовым наркозом (40 мг/кг) быстро извлекали сердце и помещали в раствор, в литре которого содержалось 145 ммоль NaCl, 4 ммоль KCl, 2,7 ммоль CaCl₂, 1 ммоль MgCl₂·6H₂O, 4 ммоль NaHCO₃, 1,8 ммоль NaH₂PO₄·2H₂O, 10 ммоль глюкозы (рН 7,3—7,4).

Папиллярные мышцы из правого желудочка длиной 4—7 мм и сечением около 1 мм² помещали в термостатируемую камеру и омывали раствором того же состава с объемной скоростью 5—10 мл/мин. Стимуляцию проводили прямоугольными сверхпороговыми импульсами длительностью 5 мс и частотой 0,3 Гц через массивные платиновые электроды, расположенные вдоль полоски миокарда. Концы препарата с помощью небольших петель из тонкой капроновой нити крепили к механотрону 6МХ1С и микровинту. После 40—60 мин «вработывания» устанавливали оптимальную длину препарата с точностью 50 мкм ($l_{\max}$, длина, соответствующая максимальной силе, развиваемой препаратом при сокращении). При необходимости длину препарата изменяли до 0,75 $l_{\max}$. При этом на период переходных изменений отводилось от 15 до 30 мин. Термостабилизацию рабочей камеры осуществляли на уровне 22 °С с точностью 0,5 °С. Переход к 32 °С производили в течение 30 мин с последующим выдер-

живанием 30 мин до начала регистрации механической активности препарата. При изменении концентрации кальция в растворе механическую активность папиллярной мышцы регистрировали после установления 10–20 мин постоянства амплитуды развиваемой силы. Парную электростимуляцию осуществляли пачками импульсов по 8–12 пар в каждой с частотой следования парных импульсов 0,3 Гц и интервалом между пачками до 1 мин. С каждой последующей пачкой импульсов увеличивалось время задержки второго импульса в паре. Для построения кривых доз — эффект парной стимуляции («доза» — время задержки второго импульса) амплитуду развиваемой препаратом силы регистрировали после завершения переходных изменений. Нисходящие участки полученных кривых доза — эффект парной стимуляции аппроксимировали функцией вида $y = Ae^{-at} + C$, где y — абсолютный прирост амплитуды, развиваемой препаратом силы, t — время задержки второго импульса, e — основание натурального логарифма, A , a , C — константы. Начальные значения коэффициента $C(C_0)$ задавались приближенно. Начальные значения коэффициентов A и a (A_0 и a_0) определяли методом линейной регрессии для функции: $\ln(y - C_0) = \ln A_0 - a_0 t$. Итерационный расчет коэффициентов A , a , C осуществляли в соответствии с методом Гаусса — Зайделя [7]. При обработке экспериментальных данных использовали ЭЦВМ М-4030.

Результаты исследований и их обсуждение

Для оценки действия инотропных агентов использовали три вида показателей: абсолютный показатель — изменение амплитуды развиваемой препаратом силы в мГ (ΔA), относительный показатель — изменение амплитуды развиваемой препаратом силы в частях от исходной амплитуды ($\Delta A/A$), показатели чувствительности препарата к инотропным воздействиям, определяемые из соответствующих зависимостей доза — эффект. Изменения этих показателей в процентах, вызванные уменьшением начальной длины папиллярной мышцы от оптимальной ($l_{\max}$) до $0,75 l_{\max}$, представлены в таблице.

В серии опытов с парной стимуляцией папиллярной мышцы (7 опытов) увеличивали время задержки второго импульса в пачке последовательно от 150 до 1300 мс. В промежутках между пачками импульсов фоновая активность препарата полностью восстанавливалась. Длительность и форма переходных изменений амплитуды развиваемой силы в ответ на включение и выключение парной стимуляции практически не зависели от длины и температуры папиллярной мышцы. Кривые доза — эффект парной стимуляции строили в координатах «время задержки второго импульса — прирост амплитуды развиваемой препаратом силы». При двухвершинном контрактильном ответе прирост развиваемой силы оценивался по глобальному максимуму.

В качестве абсолютного показателя эффекта парной стимуляции принимали абсолютный прирост амплитуды развиваемой силы при оптимальном времени задержки второго импульса (вершина кривой до-

Изменение показателей реактивности папиллярной мышцы кролика к инотропным воздействиям

Температура раствора	Изменение эффекта парной стимуляции			Изменение
	$\Delta\%$ (ΔA)	$\Delta\%$ ($\Delta A/A$)	$\Delta\%$ α	от 0,9
32 °C	—81±2	—15±15*	107±17	—80±6
22° C	—59±9	97±41*	86±33	—75±31
Различие вариационных рядов при 32 и 22 °C, в %	28±10	651±494*	51±60	14±7*

Примечание. A — амплитуда развиваемой препаратом силы до инотропного воздействия, ΔA — абсолютное изменение амплитуды развиваемой силы, K_m — константа Михаэлиса, $A_{\max}$ — прием, * — изменение не достоверно по разностному методу ($p > 0,05$).

за — эффект). Уменьшение начальной длины препарата ($l_{\max}$ (ΔA), см. таблицу), при 22

Отношение абсолютного прироста амплитуды к фоновой механической активности препарата на парной стимуляции (данные одной серии опытов) ($\Delta A/A$), см. таблицу).

Нисходящая часть кривой доза — эффект парной стимуляции аппроксимировалась функцией $y = Ae^{-at} + C$. Коэффициент корреляции был не ниже 0,9. По времени задержки второго импульса в пачке импульсов определяли экспоненты, оценивали прирост амплитуды к уменьшению времени задержки второго импульса в пачке импульсов от его максимальной величины.

Рис. 1. Зависимость прироста амплитуды развиваемой папиллярной мышцей кролика от времени задержки второго импульса в пачке импульсов парной стимуляции (данные одной серии опытов). a — 32 °C; b — 22 °C; 1 — оптимальная амплитуда ($l_{\max}$), 2 — $0,75 l_{\max}$. По времени задержки второго импульса в пачке импульсов определяли экспоненты, оценивали прирост амплитуды к уменьшению времени задержки второго импульса в пачке импульсов от его максимальной величины.

ние длины препарата при парной стимуляции, что видно из кривой парной стимуляции при уменьшении длины препарата на максимальную величину (рис. 1). Коэффициент α увеличился в 1,7 раза при уменьшении длины препарата.

Аналогичные изменения амплитуды развиваемой парной стимуляции происходили при понижении температуры раствора. Коэффициент α увеличился в 1,7 раза при понижении температуры раствора, и уменьшался абсолютное изменение амплитуды (ΔA) при уменьшении температуры раствора.

В серии опытов с послед-

ствиям при уменьшении ее начальной

эффекта увеличения концентрации Ca^{2+} в растворе	
до 2,7 ммоль/л	от 0,9
$\Delta\%$ ($\Delta A/A$)	$\Delta\%$ $A_{\max}$
3±14*	
13±4	—83±
166±88*	

ствия, ΔA — абсолютное изменение амплитуды развиваемой силы в ус-

ской активности препарата. При из-
аническую активность папиллярной
10 мин постоянства амплитуды раз-
вляли пачками импульсов по 8—
импульсов 0,3 Гц и интервалом меж-
импульсов увеличивалось время
ления кривых доз — эффект парной
гульса) амплитуду развиваемой пре-
переходных изменений. Нисходящие
стимуляции аппроксимировали функ-
ириост амплитуды, развиваемой пре-
рса, e — основание натурального лог-
коэффициента $C(C_0)$ задавались
 A и a (A_0 и a_0) определяли мето-
 $= \ln A_0 - a_0 t$. Итерационный расчет
и с методом Гаусса — Зайделя [7].
вали ЭЦВМ М-4030.

их обсуждение

ентов использовали три вида
изменение амплитуды разви-
сительный показатель — изме-
ом силы в частях от исход-
чувствительности препарата
ляемые из соответствующи-
этих показателей в про-
й длины папиллярной мышцы
авлены в таблице.

ней папиллярной мышцы (7
орого импульса в пачке пос-
ежухах между пачками им-
олностью восстанавливалась
ений амплитуды развиваемой
парной стимуляции практи-
е папиллярной мышцы. Кри-
роили в координатах «время
плитуды развиваемой препа-
стильном ответе прирост раз-
максимуму.

эффекта парной стимуляции
уды развиваемой силы при
импульса (вершина кривой до-

мышцы кролика к инотропным воздей-

ой стимуляции	Изменение	
	от 09	
$\Delta\% \alpha$	$\Delta\% (\Delta A)$	
107±17	—80±6	
86±33	—75±31	
51±60	14±7*	

ратом силы до инотропного воздей-
н — константа Михаэлиса, $A_{\max}$ —
методу ($p > 0,05$).

за — эффект). Уменьшение этого показателя при переходе от оптималь-
ной длины препарата ($l_{\max}$) к $0,75 l_{\max}$, выраженное в процентах ($\Delta\%$
(ΔA), см. таблицу), при 22 °С было достоверно меньшим, чем при 32 °С.

Отношение абсолютного прироста развиваемой силы к амплитуде
фоновой механической активности препарата (относительный показатель
реакции препарата на парную стимуляцию) достоверно не изменялось
при уменьшении длины и температуры папиллярной мышцы ($\Delta\%$
($\Delta A/A$), см. таблицу).

Нисходящая часть кривой доза — эффект парной стимуляции хоро-
шо аппроксимировалась функцией вида $y = Ae^{-at} + C$. Коэффициент
корреляции был не ниже 0,98. По коэффициенту a , отражающему кру-
тизну экспоненты, оценивали изменение чувствительности папиллярной
мышцы к уменьшению времени задержки второго импульса. Уменьше-

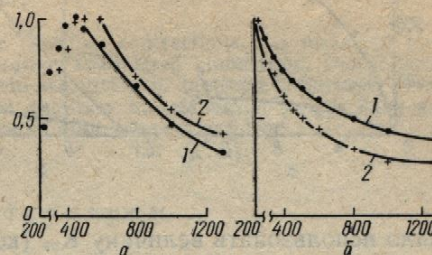


Рис. 1. Зависимость прироста силы, разви-
ваемой папиллярной мышцей кролика, от
времени задержки второго импульса при
парной стимуляции (данные одного опыта).
 a — 32 °С; b — 22 °С; 1 — оптимальная длина пре-
парата ($l_{\max}$), 2 — $0,75 l_{\max}$. По горизонтали —
время задержки второго импульса в мс, по вер-
тикали — прирост силы сокращений в долях от
его максимальной величины.

ние длины препарата приводило к повышению его чувствительности к
парной стимуляции, что видно при сравнении кривых доза — эффект
парной стимуляции при разных длинах препарата, нормированных
на максимальную величину прироста амплитуды развиваемой силы
(рис. 1). Коэффициент a увеличивался в среднем приблизительно в два
раза при уменьшении длины препарата до $0,75 l_{\max}$.

Аналогичные изменения чувствительности папиллярной мышцы к
парной стимуляции происходили при уменьшении температуры раство-
ра. Коэффициент a увеличивался в среднем приблизительно на 45 %
при понижении температуры от 32 до 22 °С (рис. 1). При уменьшении
длины препарата достоверно увеличивался относительный прирост ам-
плитуды сокращений ($\Delta A/A$), вызванный уменьшением температуры
раствора, и уменьшался абсолютный показатель реакции миокарда на
уменьшение температуры (ΔA , см. таблицу).

В серии опытов с последовательным увеличением концентрации ио-

ствиям при уменьшении ее начальной длины от оптимальной ($l_{\max}$) до $0,75 l_{\max}$ ($M \pm m, \%$)

эффекта увеличения концентрации Ca^{2+} в растворе			Изменение эффекта уменьшения	
до 2,7 ммоль/л	от 0,9 до 13,5 ммоль/л		температуры от 32 до 22 °С	
$\Delta\% (\Delta A/A)$	$\Delta\% A_{\max}$	$\Delta\% K_m$	$\Delta\% (\Delta A)$	$\Delta\% (\Delta A/A)$
3±14*			—59±9	171±74
13±4	—83±1	—42±7		
166±88*				

ствия, ΔA — абсолютное изменение амплитуды развиваемой силы, $\Delta A/A$ — относи-
амплитуда развиваемой силы в условиях максимального насыщения препарата каль-

нов кальция в растворе от 0,67 до 13,5 ммоль/л уменьшение длины препарата значительно увеличивало время переходных изменений его механической активности, вызванных повышением концентрации кальция в растворе.

Кривые доза — эффект изменения концентрации кальция в растворе строились по амплитуде развиваемой препаратом силы, регистрируемой после завершения ее переходных изменений. Полученные зависимости (рис. 2) были близки к гиперболическим — коэффициент корреляции между экспериментальными точками и уравнениями линейной регрессии в координатах $1/A$ и $1/[Ca^{2+}]_0$ был не менее 0,96. Это позво-

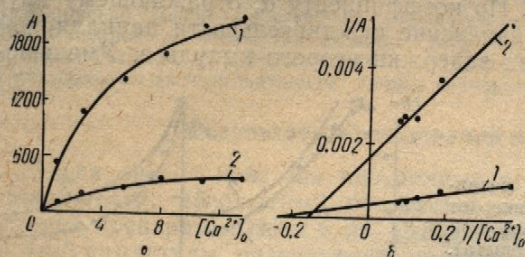


Рис. 2. Зависимость силы, развиваемой папиллярной мышцей кролика, от концентрации ионов кальция в растворе в прямых (а) и обратных (б) координатах (данные одного опыта).

1 — оптимальная длина препарата (l_{max}); 2 — 0,75 l_{max} . А — амплитуда развиваемой препаратом силы в мГ, $[Ca^{2+}]_0$ — концентрация кальция в растворе в ммоль/л.

лило использовать величину K_m (концентрацию, соответствующую полумаксимальному эффекту) для оценки чувствительности препарата к изменению концентрации внеклеточного кальция [5]. Константу Михаэлиса (K_m) определяли из графика, построенного в обратных координатах $1/A$ и $1/[Ca^{2+}]_0$ (где А — амплитуда сокращений, $[Ca^{2+}]_0$ — концентрация кальция в растворе), по аналогии с методом Лайнуивера—Берка, используемого при анализе кинетики Михаэлиса—Ментен ферментативных реакций [5].

При уменьшении длины папиллярной мышцы K_m уменьшалась, что следует интерпретировать как повышение чувствительности полоски миокарда к изменению концентрации кальция в растворе.

Для оценки влияния изменения температуры раствора на зависимость относительного ($\Delta A/A$) и абсолютного (ΔA) показателей реактивности папиллярной мышцы на изменение концентрации внеклеточного кальция от ее длины было проведено 11 опытов, в которых использовались две концентрации кальция в растворе — 0,9 и 2,7 ммоль/л. При уменьшении длины препарата величина $\Delta A/A$ увеличивалась достоверно при 22 °С и не изменялась при 32 °С.

Уменьшение температуры раствора не вызывало достоверных изменений влияния длины препарата на ΔA и $\Delta A/A$ (см. таблицу).

Основные результаты, полученные в настоящем исследовании — вызванное уменьшением начальной длины папиллярной мышцы повышение ее чувствительности ко всем трем исследуемым инотропным воздействиям — соответствуют современным представлениям о существенном вкладе активационных эффектов в реализацию зависимости длины — сила сердечной мышцы [13]. Отсутствие в наших опытах достоверной зависимости от длины папиллярной мышцы относительных показателей ее реакции на изменение концентрации кальция в растворе при 32 °С и к парной стимуляции, объясняется, видимо, тем, что динамика одной точки на кривой доза — эффект инотропного воздействия может не отражать изменений чувствительности препарата к данному воздействию, для оценки которой необходимо учитывать динамику всей кривой доза-эффект.

Значительное снижение при уменьшении начальной длины папиллярной мышцы, несмотря на повышение ее чувствительности, не может быть объяснено отсутствием существенной компенсации нарушений

S. G. Kazmin

O. N. B.

EFFECTS OF INITIAL LENGTH ON THE AMPLITUDE OF VARIATION OF EXTRACELLULAR CALCIUM CONCENTRATION ON THE INITIAL LENGTH OF THE RABBIT PAPILLARY MUSCLE

The amplitude of rabbit papillary muscle contraction curves obtained show a rise in the initial length is decreased by the influence on the initial length of the rabbit papillary muscle.

1. Изаков В. Я., Быков Б. В. Старлинга) от инотропных воздействий. С. 251—252.
2. Изаков В. Я., Проценко Г. И. Свой и гетерометрической кривой. 1981, 27, № 2, с. 24.
3. Изаков В. Я., Шевелев Б. В. Регуляторного механизма. 1971, 57, № 10, с. 1471—1474.
4. Казьмин С. Г. Кардиогенная тахикардия сердца. Физиология и патология. 1974, 10, с. 1471—1474.
5. Корниш-Бойден Э. Основы биохимии. 1974, с. 1471—1474.
6. Круглов В. С., Руткевич В. В. Сердечной мышцы. В кн. Сердце. Свердловск, 1974, с. 1471—1474.
7. Химмельблау Д. Анализ кривых. 1957, с. 1471—1474.
8. Allen D. G., Jewell B. R. The length-tension relation in the heart. 1967, с. 1471—1474.
9. Bodem R., Skelton C. L. A dominant factor of the length-tension relation. Med., 1976, 168, N 1, p. 1—14.
10. Bugge-Asperheim B., Leksell J. Clin. and Lab. Invest. 1976, 56, N 1, p. 1—14.
11. Fabiato A., Fabiato F. D. Muscle cells on the sarcolemma. 1976, 56, N 1, p. 1—14.
12. Hibberd M. G., Jewell B. R. The system to calcium in rat heart. 1976, 56, N 1, p. 1—14.
13. Jewell B. R. A reexamination of the length-tension relation. 1976, 56, N 1, p. 1—14.
14. Lakatta E. G., Jewell B. R. The length-tension relation in the heart. 1976, 56, N 1, p. 1—14.

Отдел экспериментальной физиологии им. А. А. УССР, Киев

моль/л уменьшение длины пре-
переходных изменений его ме-
шением концентрации кальция

инцентрации кальция в раство-
препаратом силы, регистриру-
изменений. Полученные зависи-
ческим — коэффициент корре-
ами и уравнениями линейной
был не менее 0,96. Это позво-

Рис. 2. Зависимость силы, раз-
виваемой папиллярной мышцей
кролика, от концентрации
ионов кальция в растворе в
прямых (а) и обратных (б) ко-
ординатах (данные одного
опыта).

1 — оптимальная длина препарата
($l_{\max}$); 2 — 0,75 $l_{\max}$. А — ампли-
туда развиваемой препаратом силы
в мГ, $[Ca^{2+}]_0$ — концентрация каль-
ция в растворе в ммоль/л.

ацию, соответствующую полу-
тивности препарата к из-
ция [5]. Константу Михаэ-
енного в обратных координа-
кращений, $[Ca^{2+}]_0$ — концен-
с методом Лайнуивера—Бер-
Михаэлиса—Ментен фермен-

мышцы K_m уменьшалась, что
е чувствительности полоски
ция в растворе.

атуры раствора на зависи-
ого (ΔA) показателей реак-
е концентрации внеклеточно-
1 опытов, в которых исполь-
юре — 0,9 и 2,7 ммоль/л. При
А/А увеличивалась достовер-

вызывало достоверных изме-
А/А (см. таблицу).

настоящем исследовании —
папиллярной мышцы повы-
следуемым инотропным воз-
редставлениям о существен-
лизацию зависимости длина
е в наших опытах достовер-
мышцы относительных показа-
ии кальция в растворе при
видимо, тем, что динамика
инотропного воздействия
ности препарата к данному
о учитывать динамику всей

Значительное снижение абсолютного эффекта инотропных воздей-
ствий при уменьшении начальной длины сердечной мышцы, происходящее
несмотря на повышение ее чувствительности к инотропным агентам, мо-
жет существенно ограничивать эффективность симпато-адреналовой
компенсации нарушений кровообращения при тампонаде сердца.

S. G. Kazmin, V. Ya. Izakov, Yu. L. Protsenko,
O. N. Bershitskaya, F. A. Blyachman

EFFECTS OF INOTROPIC INFLUENCES ON THE RABBIT PAPILLARY MUSCLE UNDER VARIATION IN ITS INITIAL LENGTH AND TEMPERATURE

Summary

The amplitude of rabbit papillary muscle isometric contractions was measured under variation of extracellular calcium concentration and paired stimulation. Dose-effect-curves obtained show a rise of papillary muscle sensitivity to inotropic influences when its initial length is decreased. Changes in the papillary muscle initial length have an analogous influence on the inotropic effects of the solution temperature drop.

Список литературы

1. Изаков В. Я., Быков Б. Л. Зависимость связи длина — сила (феномен Франка — Старлинга) от инотропного состояния миокарда. — Физиол. журн., 1981, 27, № 2, с. 251—252.
2. Изаков В. Я., Проценко Ю. Л., Бершицкая О. Н. Взаимоотношения гомеометрической и гетерометрической систем регуляции сократимости миокарда. — Физиол. журн., 1981, 27, № 2, с. 249—250.
3. Изаков В. Я., Шевелев В. М., Гнистько Р. В. Природа частотнозависимого саморегуляторного механизма сокращения клеток миокарда. — Физиол. журн. СССР, 1971, 57, № 10, с. 1471—1479.
4. Казьмин С. Г. Кардиогемодинамика и сократительная активность миокарда при тампонаде сердца. — Физиол. журн. 1981, 27, № 2, с. 260—261.
5. Корниш-Бойден Э. Основы ферментативной кинетики. М.: Мир, 1979. 280 с.
6. Круглов В. С., Руткевич С. М., Мархасин В. С. Влияние температуры на свойства сердечной мышцы. — В кн.: Клеточные механизмы регуляции сократимости миокарда. Свердловск, 1974, с. 150—170.
7. Химмельблау Д. Анализ процессов статистическими методами. М.: Мир, 1973. 957 с.
8. Allen D. G., Jewell B. R., Murray J. W. The contribution of activation processes to the length-tension relation of cardiac muscle. — Nature, 1974, 248, N 5449, p. 606—607.
9. Bodem R., Skelton C. L., Sonnenblick E. H. Inactivation of contraction as a determinant of the length-active tension relation in heart muscle of the cat. — Res. Exp. Med., 1976, 168, N 1, p. 1—13.
10. Bugge-Asperheim B., Lekven J., Kill F. Effect of saline infusion on stroke volume and end-systolic volume at various levels of adrenergic activity in dogs. — Scand. J. Clin. and Lab. Invest. 1972, 29, N 1, p. 5—14.
11. Fabiato A., Fabiato F. Dependence of the contractile activation of skinned cardiac muscle cells on the sarcomere length. — Nature, 1975, 256, N 5512, p. 54—56.
12. Hibberd M. G., Jewell B. R. Length-dependence of the sensitivity of the contractile system to calcium in rat ventricular muscle. — J. Physiol., 1979, 290, May, p. P30—P31.
13. Jewell B. R. A reexamination of the influence of muscle length on myocardial performance. — Circulat. Res., 1977, 40, N 3, p. 221—230.
14. Lakatta E. G., Jewell B. R. Length-dependent activation. Its effect on the length-tension relation in cat ventricular muscle. — Circulat. Res., 1977, 40, N 3, p. 251—257.

Отдел экспериментальной кардиологии
Института физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
3.IV 1981 г.