

© 1991 г.

МУКУМОВ М. Р., ИСАЕВА С. А., БЕЛАЯ М. Л.,
ПРАТУСЕВИЧ В. Р., ВАСИЛЬЕВА Е. М., СМИРНОВ И. Е.**ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОНОИНОТРОПНОЙ РЕАКЦИИ
ГИПЕРТРОФИРОВАННОГО МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ
МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОГО
СОПРЯЖЕНИЯ**

В экспериментах на ушке предсердия крысы с нормальным и гипертрофированным миокардом измерены статические и динамические ритмоинотропные характеристики миокарда. Отмечено увеличение крутизны статической связи «сила — частота». Клеточные механизмы, ответственные за особенности хроноинотропной реакции гипертрофированной сердечной мышцы, исследованы с помощью математической модели электромеханического сопряжения. Показано, что особенности хроноинотропных характеристик гипертрофированного миокарда связаны с возрастанием объема Са-депонирующего компартмента, а не всего кардиомиоцита.

Несмотря на многочисленные исследования, вопрос о клеточных механизмах особенностей функционального состояния гипертрофированного миокарда остается открытым. Так, в частности, неясна зависимость электромеханического сопряжения в миокарде от линейных размеров кардиомиоцитов. Для решения этого вопроса целесообразно использовать методы математического моделирования, позволяющие получать информацию о динамике клеточных процессов, не поддающихся прямому измерению в эксперименте.

В настоящей работе предпринята попытка выяснения клеточных механизмов, ответственных за особенности хроноинотропных эффектов в гипертрофированной сердечной мышце. С этой целью в вычислительных экспериментах, используя математическую модель электромеханического сопряжения в сердце крысы [1], изучали зависимость статических и динамических хроноинотропных характеристик миокарда [2] от геометрических параметров кардиомиоцитов и субклеточных Са-компарментов. Эти результаты сопоставлялись с данными, полученными в опытах на нормальном и гипертрофированном миокарде крысы.

Методика. Вычислительные эксперименты проводились на ЭВМ ЕС-1045 в рамках системы СВМ; программы моделирования хроноинотропных эффектов написаны на языке ФОРТРАН.

Опыты на животных проводили на сердцах крыс со спонтанной гипертонией (SHR), для контроля использовали крыс линии WKY. В качестве препарата применяли фрагмент ушка левого предсердия размером $4,5 \times 1,5$ мм. Регистрировали сокращения в условиях, близких к изометрическим, с помощью механотрона 6MX1С. Препарат стимулировали прямоугольными импульсами амплитудой в 1,5–2 раза выше пороговой и длительностью 5 мс. Мышца омывалась раствором Тироде следующего состава (мм): NaCl — 132; KCl — 4,5; NaHCO_3 — 11; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ — 0,6; $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ — 0,25; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ — 2,16; глюкоза — 11. Раствор постоянно оксигенировали карбогеном (95% O_2 , 5% CO_2 , $p\text{O}_2=500$ мм рт. ст.), pH 7,2–7,4, температура 28° С. Нормированная на массу животного масса сердца для крыс SHR и WKY составляла в среднем соответственно $4,9 \pm 0,1$ и $3,9 \pm 0,2$. Различие достоверно ($p < 0,05$).

Перед началом опытов препарат предварительно подвергали ритмическим раздражениям частотой 0,5 Гц в течение 40 мин. Регистрировали статическую ритмоинотропную характеристику — амплитуды установившихся

сокращений при различных частотах стимуляции в диапазоне 0,1–1,0 Гц. В качестве динамической ритмоинотропной характеристики снимали кривую механической реституции: обработке подвергали амплитуду первого сократительного ответа после перерыва в ритмической стимуляции препарата (частота 0,5 Гц, длительность перерыва 15–600 с), нормированную на амплитуду установившихся сокращений при частоте 0,5 Гц. Тот же алгоритм обработки данных применяли в вычислительных экспериментах.

Результаты и обсуждение. В [3] приведена общая схема баланса Ca^{2+} в кардиомиоците, согласно которой в основе регулирования сократительной активности миокардиальной клетки лежит обмен ионами Ca^{2+} между внеклеточной средой и двумя основными внутриклеточными компартментами — миоплазмой и внутриклеточными Са-депо. При этом предполагалось, что регистрируемая в экспериментах на изолированных фрагментах сердечной мышцы сила сокращений в изометрическом режиме пропорциональна содержанию Са в миоплазме. Чтобы учесть в явном виде геометрические параметры миокардиальной клетки, запишем уравнения баланса Са в компартментах, введя концентрации Са (\tilde{c} и \tilde{r}) в миоплазме и депо и объемы (V_c, V_r) соответствующих компартментов, а также площади (S_c, S_r) их поверхностей. Получим

$$\begin{aligned} d(\tilde{c}V_c)/dt &= \tilde{a}_0 S_c + \alpha \tilde{a}_1 S_c - \tilde{a}_2 S_r \tilde{c} + \alpha \tilde{a}_3 S_r \tilde{c} \tilde{r}, \\ d(\tilde{r}V_r)/dt &= \tilde{a}_2 S_r \tilde{c} - \alpha \tilde{a}_3 S_r \tilde{r} \tilde{c} - \alpha \tilde{a}_4 S_r \tilde{r} - \tilde{a}_5 \tilde{r} S_{re}, \end{aligned}$$

где \tilde{a}_0 и \tilde{a}_1 — плотность стационарного и потенциалозависимого компонентов входящего Са-потока соответственно; \tilde{a}_2 — плотность потока Са из миоплазмы в депо; \tilde{a}_3 — плотность каналов выброса Са из депо в миоплазму; \tilde{a}_4 и \tilde{a}_5 — плотность потенциалозависимого и стационарного компонентов выходящего Са-потока; S_{re} — эффективная площадь поверхности выхода Са из депо во внеклеточное пространство; α — функция времени, описывающая возбуждение клеточной мембраны: $\alpha=1$ во время плато ПД, $\alpha=0$ — в остальное время.

Переходя от концентрации к содержанию Ca^{2+} в компартментах (введем новые переменные $c=\tilde{c}V_c$ и $r=\tilde{r}V_r$), получим для c и r систему уравнений, вид которой совпадает с системой, приведенной в [3], если коэффициенты a_i , описывающие интенсивность межкомпаратментных потоков, связаны с коэффициентами \tilde{a}_i , описывающими их плотность, и геометрическими параметрами клетки следующими соотношениями:

$$\begin{aligned} \tilde{a}_0 S_c &= a_0, & \tilde{a}_1 S_c &= a_1, & \tilde{a}_2 S_r / V_c &= a_2, & \tilde{a}_3 S_r / (V_c V_r) &= a_3, \\ \tilde{a}_4 S_{re} / V_r &= a_4, & \tilde{a}_5 S_{re} / V_r &= a_5. \end{aligned}$$

Полученная система уравнений дает возможность изучать влияние на хроноинотропную зависимость как геометрических размеров кардиомиоци-

Влияние некоторых геометрических параметров (усл. ед.) кардиомиоцита крысы и его внутриклеточных компартментов на статическую ритмоинотропную характеристику (данные моделирования)

Набор параметров	V_c	S_c	V_r	S_r	S_{re}	Кругизна
1	1	1	1	1	1	2,046
2	2	2 ^{1/2}	1	1	1	1,785
3	2	2 ^{1/2}	1	1	2 ^{1/2}	1,36
4	2	2 ^{1/2}	2	2 ^{1/2}	1	2,046
5	2	2 ^{1/2}	2	2 ^{1/2}	2 ^{1/2}	1,965
6	1	1	2	2 ^{1/2}	1	3,52
7	1	1	2	2 ^{1/2}	2 ^{1/2}	2,633
8	1	1	1	1	1	1,69
9	1	1	1	2	1	2,31

Примечание. Набор 1 — контроль. Во всех случаях значения коэффициентов модели, подобранные ранее для папиллярной мышцы крысы [3]: $a_0=0,1$; $a_1=10$; $a_3=100$; $a_4=10$; $a_5=0,1$; значение $a_2=10$ в случае набора 8, в остальных случаях $a_2=20$.

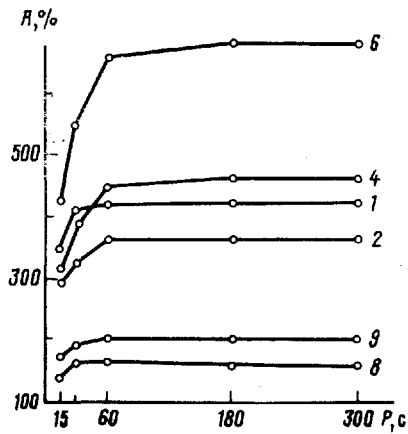


Рис. 1

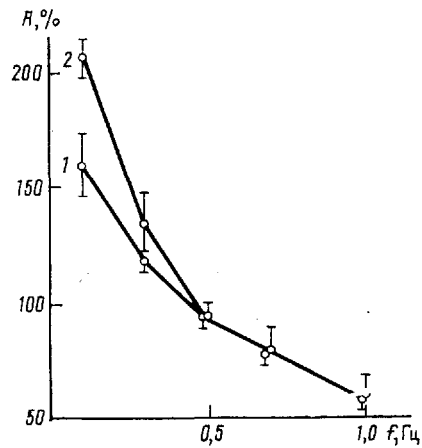


Рис. 2

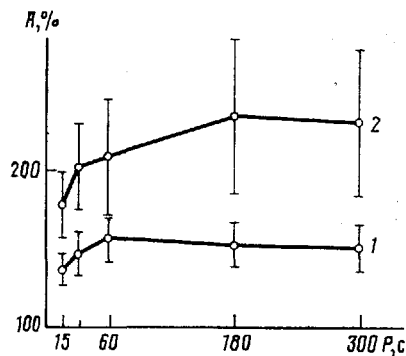


Рис. 3

Рис. 1. Расчетные кривые механической реституции: амплитуда первого сокращения при возобновлении ритмической стимуляции после перерыва длительностью P , с. Геометрические параметры расчетов даны в таблице в строке, отвечающей номеру кривой

Рис. 2. Статические хроноинотропные характеристики ушка предсердия крысы с нормальным (1) и гипертрофированным (2) сердцем

Рис. 3. Кривые механической реституции ушка предсердия крысы с нормальным (1) и гипертрофированным (2) сердцем

тов и саркоплазматического ретикулума (СР), являющегося основным внутриклеточным оперативным Са-депо [4], так и изменений активности механизмов, обеспечивающих транспорт Са через сарколемму и мембрану СР.

Рассмотрим прежде всего влияние на хроноинотропию сердечной мышцы объемов клетки и СР, а также сечения участка, через который осуществляется вывод Ca^{2+} из СР наружу. Результаты соответствующих вычислительных экспериментов представлены на рис. 1 и в таблице. В таблице статическая ритмоинотропная характеристика представлена крутизной — параметром, который коррелирует с функциональным состоянием сердечной мышцы [5]. При этом в наших расчетах крутизну вычисляли как отношение установившейся амплитуды сокращений при частоте стимуляции 0,1 Гц к установившейся амплитуде сокращений при частоте 1 Гц. В ходе компьютерных экспериментов рассматривались три основные альтернативы: 1) увеличение (в расчетах — вдвое) величины V_c при неизменном объеме депо V_r ; 2) одновременное и равное увеличение V_c и V_r ; 3) увеличение объема депо (V_r) при неизменном объеме миоплазматического компартмента (V_c). Для каждого из этих случаев рассмотрены также две возможности: 1) изменение объемов не влияет на площадь поверхности S_{re} , через которую происходит отток Са из депо во внеклеточную среду; 2) площадь поверхности возрастает. При расчетах полагали, что все объемы и поверхности компартментов возрастают в 2 раза.

При неизменной величине параметра S_{re} увеличение объема клетки при неизменном объеме внутриклеточного депо (таблица, набор 2) ведет к уменьшению крутизны статической ритмоинотропной зависимости. При этом кривая механической реституции (кривая 2 на рис. 1) сдвигается вниз по сравнению с контролем (кривая 1 рис. 1) — сила сокращений уменьшается во всем диапазоне продолжительностей паузы в стимуляции.

Напротив, возрастание объема депо при неизменном объеме клетки приводит к возрастанию крутизны стационарной хроноинотропной зависимости (таблица) и силы сокращения после перерыва в ритмической стимуляции. Одновременное двукратное увеличение V_c и V_r приводит к незначительным изменениям как динамической, так и в особенности статической хроноинотропной характеристики миокарда. При этом кривая механической релаксации становится более пологой: для малых длительностей паузы (до 40 с) сила первого по возобновлении стимуляции сокращения меньше, чем в контроле, а для более длительных пауз — больше. Таким образом, выдвинутые выше альтернативные гипотезы о возможном механизме особенностей хроноинотропной реакции гипертрофированного миокарда ведут, согласно данным математического моделирования, к качественно различным изменениям характера статических и динамических хроноинотропных характеристик миокарда.

Экспериментальные данные о характере изменения статической и динамической ритмоинотропных зависимостей, полученные на папиллярной мышце сердца крысы, представлены соответственно на рис. 2 и 3. Видно, что гипертрофия приводит к некоторому увеличению крутизны статической ритмоинотропной связи (рис. 2) и к сдвигу вверх по сравнению с контролем кривой механической релаксации (рис. 3).

Сравнивая результаты экспериментальных и модельных исследований, можно сделать вывод, что из перечисленных выше гипотез о механизме гипертрофии миокарда с точки зрения изменений в геометрии компартментов клеток сердечной мышцы, ответственных за процессы активации сократительных белков, наиболее вероятной является гипотеза, согласно которой при гипертрофии существенно возрастает объем внутриклеточного Са-депо, а возрастание общего объема миоплазмы менее существенно.

Очевидно, приведенные выше основные гипотезы о возможном механизме особенностей хроноинотропной реакции в гипертрофированной сердечной мышце, не являются исчерпывающими. В качестве дополнительных возможностей мы рассмотрели следующие варианты изменений параметров системы электромеханического сопряжения: 1) уменьшение (в наших расчетах вдвое) активности Са-АТФазы, точнее, плотности потока Ca^{2+} из миоплазмы во внутриклеточные депо (имеются данные [6] в пользу того, что активность Са-АТФазы саркоплазматического ретикулула в гипертрофированном миокарде снижена); 2) увеличение поверхности контактов внутриклеточных депо и миоплазмы, не сопровождающееся сколько-нибудь значительным ростом объемов компартментов. Согласно рабочим формулам, первой из перечисленных выше возможностей соответствует в математической модели уменьшение в сравнении с контролем величины коэффициента \tilde{a}_2 при сохранении значений всех остальных коэффициентов (таблица, набор 8); второй возможности — одновременное увеличение (в наших расчетах в 2 раза) коэффициентов \tilde{a}_2 и \tilde{a}_3 (таблица, набор 9). Результаты соответствующих вычислительных экспериментов представлены также на рис. 1 (кривые 8, 9).

Сопоставляя данные этих вычислительных экспериментов с данными опытов на животных (рис. 2, 3), можно прийти к выводу о маловероятности возникновения особенностей хроноинотропной реакции гипертрофированного миокарда за счет возрастания только поверхности СР или за счет снижения активности механизма транспорта Ca^{2+} из миоплазмы в СР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мукумов М. Р., Истарова Л. Г., Ляхович Ю. С. и др. // Биофизика. 1985. Т. 30. № 2. С. 119.
2. Изаков В. Я., Мархасин В. С. // Физиология кровообращения. Физиология сердца. Л.: Наука, 1980. С. 186.
3. Пратусевич В. Р., Мукумов М. Р., Зыков В. С. // Биофизика. 1987. Т. 32. № 4. С. 668.
4. Carafoli E. // J. Mol. Cell. Cardiol. 1985. V. 17. P. 203.
5. Ляхович Ю. С., Исаева С. А., Мукумов М. Р. // Регуляция тканевого гомеостаза. Нетоксическая профилактика и терапия хронических патологий. Тбилиси, «Мецниереба», 1987. С. 83.

6. Kimura S., Bassett A. L., Shimizu M., Myerburg R. J. // Amer. J. Physiol. 1989. V. 256. № 4. Pt 2. P. H1006.

Всесоюзный научно-исследовательский институт биотехнологии, Москва;

Научно-исследовательский институт педиатрии АМН СССР, Москва

Поступила в редакцию
7.06.1990

STUDY OF CHRONO-INOTROPIC RESPONSE OF HYPERTROPHIED MYOCARDIUM USING A MATHEMATICAL MODEL FOR EXCITATION-CONTRACTION COUPLING

MUKUMOV M. R., ISAEVA S. A., BELAYA M. L., PRATUSEVICH V. R.,
VASILYEVA E. M., SMIRNOV I. E.

Research Institute for Biotechnology, Moscow; Research Institute for Pediatrics, Moscow

Static and dynamic chrono-inotropic responses were recorded from both normal and hypertrophic rat auricular myocardium. The slope of the static force-frequency relation from hypertrophied heart was steeper than in the control hearts. The cellular mechanisms underlying changes in the force frequency response associated with hypertrophy of the heart were studied by means of a mathematical model of excitation-contraction coupling. The characteristic features of hypertrophied heart force-frequency relations are shown to be due to the enhanced volume of the intracellular Ca-stores in contrast to the total volume of the cardiomyocyte.
