

УДК 612.172.2 : 612.172

© 1991

## **ЗАВИСИМОСТЬ РИТМОИНОТРОПИИ МИОКАРДА ОТ СТЕПЕНИ РАСТЯЖЕНИЯ**

*M. R. Мукумов, Ю. С. Ляхович, А. Л. Курчиков, М. Л. Белая,  
В. Р. Пратусевич*

Лаборатория кардиотропных препаратов (зав. М. Р. Мукумов)  
Всесоюзного научно-исследовательского института биотехнологии, Москва

В экспериментах на папиллярной мышце сердца крысы исследовали влияние длины препарата сердечной мышцы, сокращающегося в изометрическом режиме, на характеристику ритмоинотропной зависимости. Отрицательную ритмоинотропную зависимость наблюдали как при оптимальной длине мышцы ( $L_{opt}$ ), при которой регистрировалась максимальная сила сокращений препарата, ритмически стимулируемого с частотой 0.5 Гц, так и во всем диапазоне длин от 70 до 120%  $L_{opt}$ , в котором проводили измерения. Оценки крутизны ритмоинотропной характеристики в промежуточных точках зависимости «длина—сила» показали, что, во-первых, длина мышцы, при которой достигается максимум силы сокращения, зависит от частоты стимуляции и, во-вторых, максимальный наклон ритмоинотропной характеристики наблюдается при длине препарата, составляющей 90—95% оптимальной длины, определяемой на базовой частоте сокращений.

**Ключевые слова:** миокард, ритмоинотропная характеристика, зависимость «длина—сила»

Сила сокращения сердечной мышцы в изометрических условиях определяется целым рядом факторов, важнейшим из которых можно считать интервал между сокращениями (или их мгновенную частоту) и исходную длину миокардиальных волокна. Влияние первого из названных факторов определяется ритмоинотропия, а второго — феномен Старлинга в сердечной мышце [1]. Ранее было показано [2], что крутизна ритмоинотропной зависимости отражает функциональное состояние сердечной мышцы. Однако некоторые патологические состояния сердца сопровождаются значительными изменениями исходных длин миокардиальных волокон, так что наблюдаемые в этих случаях изменения ритмоинотропной зависимости могут быть приписаны как изменениям функционального состояния миокарда, так и реакции миокарда на изменения степени растяжения. Учитывая недостаток литературных данных [1, 3–6], рассматривающих механизмы одновременного действия взаимосвязей «длина—сила» и «сила—частота», в настоящей работе была поставлена задача изучения зависимости ритмоинотропной характеристики сердечной мышцы от ее напряжения покоя, задаваемого длиной препарата, находящегося в изометрических условиях.

### **МЕТОДИКА**

Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200—250 г. В качестве препарата использовали папиллярную мышцу левого желудочка сердца крысы. Мыши раздражали прямоугольными импульсами длительностью 5 мс, амплитудой в 1.5—2 раза выше пороговой на базовой частоте 0.5 Гц. Сократительные ответы регистрировали в режиме близком к изометрическому, с помощью механотрона 6МХ1С. Для перфузии папилляры мышцы использовали физиологический раствор Тироде стандартного состава, которы

кислородом (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>), pH поддерживали равным 7.2—7.4, температуру раствора — 28 °C.

Папиллярную мышцу помещали в физиологический раствор и натягивали ее до минимальной длины ( $L_0$ ), при которой удавалось зарегистрировать стабильные сокращения. Затем мышцу последовательно растягивали с шагом, кратным 0.125 мм.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Последовательное растяжение папиллярной мышцы сердца при стимуляции базовой частотой 0.5 Гц приводило к росту амплитуды одиночных сокращений штоть до некоторой длины  $L_{\text{опт}}$ , при которой достигалась максимальная амплитуда сокращений  $F_{\text{макс}}$ . При длине препарата, примерно равной 0.7  $L_{\text{опт}}$ , амплитуда изометрических сокращений составляла 31±5.8%  $F_{\text{макс}}$ ; перерастяжение препарата до 1.2  $L_{\text{опт}}$  вызывало снижение амплитуды сократительных ответов в среднем до 6±7.3%  $F_{\text{макс}}$ .

В соответствии с полученной зависимостью «длина—сила» в первой серии опытов ритмоинотропную зависимость папиллярной мышцы крысы регистрировали для длии порядка 0.7  $L_{\text{опт}}$  («недотянутая» мышца),  $L_{\text{опт}}$  (оптимальное натяжение) и 1.2  $L_{\text{опт}}$  («перетянутая» мышца). Такой выбор обусловлен тем обстоятельством, что минимальная длина мышцы  $L_0$  (см. раздел «Методика») для всех препаратов не превышала 70%  $L_{\text{опт}}$ ; с другой стороны, растяжение мышцы более чем на 20% по сравнению с оптимальной длиной в ряде случаев вызывало угнетение сократительной активности, свидетельствующее о необходимости изменения свойств мышцы. При этом замеряли силу установившихся сокращений для 5 различных частот стимуляции в диапазоне от 0.1 до 1.0 Гц.

При оптимальной длине препарата  $L_{\text{опт}}$  скачкообразный переход с базовой частоты стимуляции 0.5 Гц на относительно низкий ритм раздражения 0.1 Гц вызывал повышение амплитуды сократительных ответов сердечной мышцы. После завершения переходного процесса амплитуда сокращений выходила на стационарный уровень. Последующее повышение частоты раздражения папиллярной мышцы приводило к резкому снижению величины сократительных ответов (рис. 1, 1). Даже небольшое (с 0.1 до 0.3 Гц) повышение частоты стимуляции вызывало статистически значимое ( $n = 11$ ,  $p < 0.05$ ) снижение нормированной становившейся амплитуды сократительных ответов (на 18±7%).

В «недотянутом» состоянии сердечной мышцы, т. е. при длине папиллярной мышцы сердца крысы порядка 0.7  $L_{\text{опт}}$ , также наблюдалась отрицательная ритмоинотропная активность (убывание силы сокращений с ростом частоты). Однако, как видно из рис. 2, 1, 2, нормированная амплитуда сокращений была достоверно ( $p < 0.05$ ) снижена по сравнению с контролем ( $L_{\text{опт}}$ ) на частотах 0.1 и 0.3 Гц (в среднем на 23±7 и 12±4% соответственно). Напротив, на относительно высоких частотах раздражения 0.7 и 1.0 Гц нормированная амплитуда сокращений была соответственно на 13±4 и 23±4% выше, чем контрольные значения при длине мышцы  $L_{\text{опт}}$ .

Растяжение папиллярной мышцы сердца крысы до длины порядка 1.2  $L_{\text{опт}}$  приводило, помимо вышеупомянутого

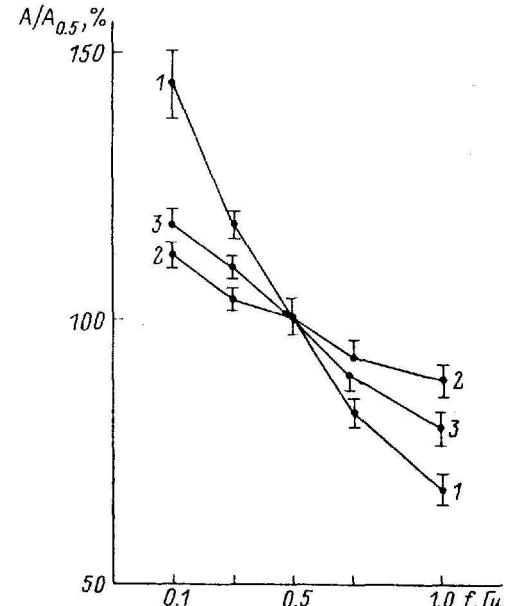


Рис. 1. Зависимость «сила—частота» при различных длинах папиллярной мышцы сердца крысы.

1 —  $L_0$ ; 2 — 0.7  $L_{\text{опт}}$ ; 3 — 1.2  $L_{\text{опт}}$ . A — амплитуда сокращений в установившемся режиме при данной частоте стимуляции;  $A_{0.5}$  — то же при частоте 0.5 Гц.

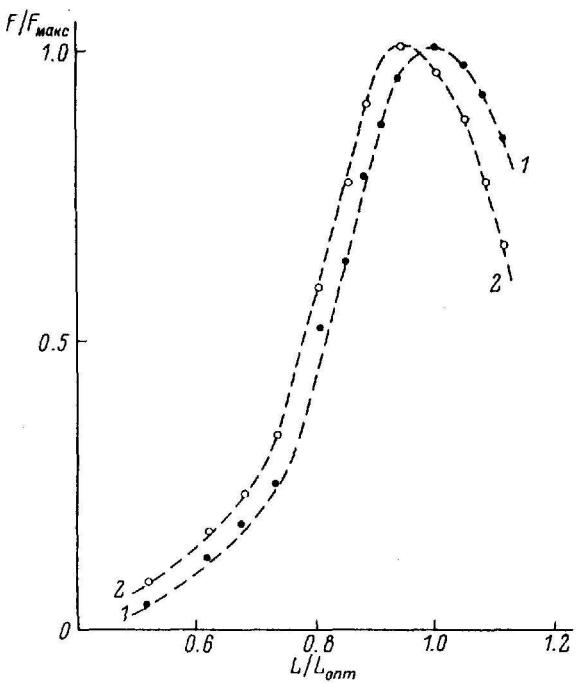


Рис. 2. Зависимость «длина—сила» при различных частотах стимуляции папиллярной мышцы сердца крысы.

1 — 0.5 Гц; 2 — 0.1 Гц.

кривой минимален при  $L_0$ , растет до достижения  $L_{\text{опт}}$ , а затем снова падает. Коэффициенты линейной регрессии натурального логарифма нормированной силы установившихся сокращений по частоте стимуляции, отражающие крутизну зависимости «сила—частота» [2], представлены в таблице.

Для того чтобы выяснить динамику изменения крутизны статической

Влияние степени растяжения папиллярной мышцы  
серда крысы на величину коэффициента линейной регрессии  
натурального логарифма нормированной силы  
установившихся сокращений по частоте стимуляции

Длина мышцы	0.7 $L_{\text{опт}}$	$L_{\text{опт}}$	1.2 $L_{\text{опт}}$
Коэффициент регрессии	0.26—0.27	0.81—0.87	0.42—0.45

ритмоинтропной характеристики по мере увеличения длины полоски миокарда, а также для изучения влияния частоты стимуляции на зависимость «длина—сила», была проведена вторая серия экспериментов, в которой ритмоинтропная зависимость оценивалась после каждого очередного натяжения мышцы на 0.125 мм. Однако снимать полную ритмоинтропную зависимость в таком большом числе точек было бы затруднительно из-за ограниченности периода стабильной сократительной активности препарата. Поэтому для оценки крутизны ритмоинтропной зависимости использовали разность между значениями амплитуды установившихся сокращений при 0.1 и 0.5 Гц для каждой точки зависимости «длина—сила».

Типичные кривые зависимости нормированной амплитуды установившихся сокращений препарата от его относительной длины при указанных частотах стимуляции приведены на рис. 2. Интересно, что имеется тенденция к смещению

падения амплитуды изометрических сокращений на базовой частоте стимуляции 0.5 Гц по сравнению с амплитудой сокращений при оптимальной длине препарата, к изменению количественных параметров ритмоинтропной зависимости. В то же время отрицательная ритмоинтропная зависимость, характерная для папиллярной мышцы крысы при  $L_{\text{опт}}$ , сохранялась. На рис. 1, 3 представлены результаты этой серии опытов ( $n = 8$ ). При длине препарата 1.2  $L_{\text{опт}}$  достоверно ( $p < 0.05$ ) снижена амплитуда сокращений при низких частотах раздражения (0.1 и 0.3 Гц) на  $24 \pm 7$  и  $8 \pm 3\%$  соответственно. Как и при длине мышцы, равной 0.7  $L_{\text{опт}}$ , амплитуда сокращений на высоких частотах (0.7 и 1.0 Гц) была достоверно больше (на  $11 \pm 4$  и  $16 \pm 4\%$  соответственно), чем при  $L_{\text{опт}}$  (рис. 1, 2, 3).

Таким образом, первая серия экспериментов показала, что крутизна ритмоинтропной зависимости существенно зависит от относительной длины препарата: наклон ритмоинтропной

зависимости «сила—частота»

максимума амплитуды сокращений при 0.1 Гц влево относительно максимума при 0.5 Гц, наблюдавшемуся в 11 из 13 экспериментов данной серии. В среднем величина этого смещения несколько превышала шаг изменения длины препарата и составляла  $3.1 \pm 0.9$  (%) от  $L_{opt}$ .

Зависимость наклона ритмоинотропной кривой от относительной длины мышцы приведена на рис. 3. Видно, что крутизна ритмоинотропной зависимости минимальна при  $L_0$ , затем растет, достигая максимума при длине мышцы  $L \sim 90\text{--}95\% L_{opt}$ , и снова падает при дальнейшем растяжении препарата.

Таким образом, на основании полученных в данном исследовании результатов можно резюмировать, что оптимальное натяжение папиллярной мышцы в традиционном понимании, т. е. длина мышцы, при которой достигается максимальная амплитуда сокращений, зависит от частоты, на которой эти сокращения осуществляются; максимальный наклон ритмоинотропной зависимости наблюдается при длине папиллярной мышцы, составляющей 90–95% оптимальной длины, определяемой на базовой частоте сокращений (0.5 Гц).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, в настоящей работе исследована зависимость силы сокращений от степени натяжения папиллярной мышцы крысы при различных частотах стимуляции, а также изучено влияние натяжения на крутизну ритмоинотропной зависимости как в трех основных состояниях папиллярной мышцы (при оптимальной длине, «недотянутой» и «перетянутой» мышце), так и при последовательном ее натяжении. Установлено, что крутизна ритмоинотропной зависимости минимальна для недотянутой мышцы, существенно растет при оптимальном натяжении и падает при натяжении до длины, превышающей оптимальную. Казалось бы, разумно предположить колоколообразную форму зависимости крутизны ритмоинотропной зависимости от натяжения с максимумом при оптимальной длине миокардиального препарата. Однако более подробный анализ зависимости крутизны ритмоинотропной зависимости папиллярной мышцы крысы от натяжения показал, что длина мышцы ( $L_{xp}$ ), при которой наблюдается максимум крутизны ритмоинотропной зависимости, не совпадает с оптимальной длиной, а составляет 90–95%  $L_{opt}$ . Этот результат связан, вероятно, с тем, что оптимальная длина мышцы зависит от частоты стимуляции. Уменьшение частоты стимуляции (с 0.5 до 0.1 Гц) приводит к сдвигу положения максимума силы влево по оси приведенных длин препарата. Таким образом, в случае если измерения проводятся в диапазоне длин, больших  $L_{xp}$ , но меньших  $L_{opt}$ , наблюдается уменьшение крутизны, как это было в работе В. Я. Изакова с соавт. [1].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, характеризуют свойства миокарда крысы, для которого характерна в норме отрицательная ритмоинотропная характеристика [2]. Эти результаты дополняют данные [1, 4], полученные в экспериментах на миокарде теплокровных животных, характеризующихся положительной статической хроноинотропной связью. Так, на препарате из правого желудочка сердца кролика было показано уменьшение крутизны ритмоинотропной характеристики в диапазоне от 85 до 95%  $L_{opt}$  (последняя величина определялась при стимуляции на базовой частоте 0.33 Гц) [1]. Во

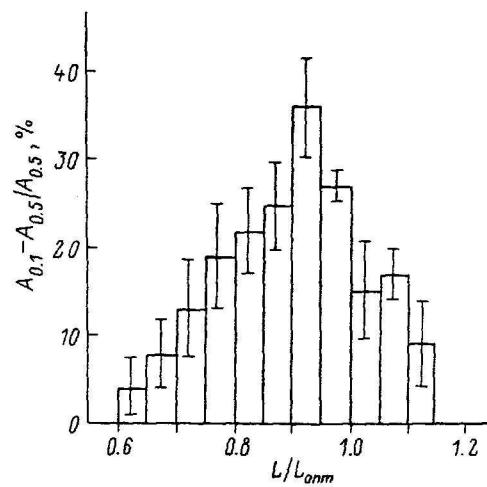


Рис. 3. Зависимость крутизны ритмоинотропной характеристики от нормированной длины папиллярной мышцы сердца крысы.  
 $A_{0.1}$  — амплитуда сокращений 0.1 Гц;  $A_{0.5}$  — то же при частоте 0.5 Гц.

всяком случае, несмотря на существенные видовые отличия между препаратами сердечной мышцы, использовавшимися в рассмотренных работах, общим для этих работ является вывод о наличии смещения положения максимума зависимости крутизны ритмоинотропной зависимости от длины по отношению к оптимальной длине, что эквиваленто зависимости положения максимума кривой «длина—сила» от частоты стимуляции.

Смещение максимума по крутизне относительно  $L_{opt}$  свидетельствует, вероятно, о том, что при достижении максимума силы сердечная мышца становится менее адаптивной. Это соответствует тому, что нормальный физиологический диапазон натяжения для сердечной мышцы находится не на максимуме зависимости «длина—сила», а на восходящей ее ветви. Во всяком случае, данный вывод обоснован применительно к миокарду таких широко используемых в лабораторных исследованиях животных, как крыса и кролик, что необходимо учитывать в процессе выбора оптимального натяжения мышечного препарата при постановке физиологических и фармакологических экспериментов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Изаков В. Я., Бляхман Ф. А., Проценко Ю. Л. Влияние начальной длины на ритмоинотропию сердечной мышцы // Физиол. журн. СССР. 1987. Т. 73. № 8. С. 1109–1115.
- [2] Ляхович Ю. С., Исаева С. А., Мукумов М. Р. Критерии оценки эффективности противоишемического действия фармакологических препаратов // Регуляция тканевого гомеостаза. Нетоксическая профилактика и терапия хронических патологий. Тбилиси, 1987. С. 83–85.
- [3] Allen D. G., Kentish J. C. The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle // J. Mol. Cell. Cardiol. 1985. Vol. 17. N 9. P. 821–840.
- [4] Argibay J. A., Garnier D., LeGuennec J.-Y. et al. Mechanical properties of isolated guinea pig ventricular cardiocytes subjected to a mechanical load // J. Physiol. 1989. Vol. 416. 39 p.
- [5] Jewell B. R., Hauck D. A. Effects of inotropic interventions on end systolic length-force curve of cat ventricular muscle // Cardiovasc. Res. 1987. Vol. 21. N 8. P. 559–564.
- [6] Lewartowski B. The effect of rate, paired pacing and calcium on the length-tension relations in the rabbit papillary muscle // Acta Physiol. Pol. 1986. Vol. 37. N 3. P. 118–125.
- [7] Wohlfart B., Noble M. I. M. The cardiac excitation-contraction cycle // Pharmac. Ther. 1982. Vol. 16. N 1. P. 1–43.

Поступило 10 X 1990

---

#### THE LENGTH-DEPENDENCE OF THE FORCE-FREQUENCY RELATIONS IN THE RAT MYOCARDIUM

M. R. Mukumov, Yu. S. Liakhovich, A. L. Kurchikov, M. L. Belya  
and V. R. Pratusevich

Institute of Biotechnology, Moscow

The length-dependence of force-frequency relations in rat heart was studied in isometrically contracting papillary muscles. Negative force-frequency relations were observed for all lengths; the slope of the optimal length curve ( $L_{opt}$ ) corresponding to peak contractile force during rhythmic pacing at 0.5 Hz, was greater than that for both 0.7  $L_{opt}$  and 1.20  $L_{opt}$ . The slope of static force-frequency curve was estimated at various muscle lengths in the range between 70 and 120% of  $L_{opt}$ . It was concluded that: 1) the heart muscle length corresponding to the maximal peak contractile force depends on stimulation frequency; 2) the slope of the force-frequency curve is maximal at the muscle length of 90 to 95% optimal length determined at basic stimulation frequency (0.5 Hz). The operating point for heart muscle *in vivo* is believed to be biased from the maximum of length-tension curve to its ascending part.

---