

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ИЗВЕСТИЯ
АКАДЕМИИ НАУК СССР
СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ

(ОТДЕЛЬНЫЙ ОТТИСК)

2

МОСКВА · 1977

СЕРИЯ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ

№ 2 · 1977

УДК 591.112

O. A. ЖИГАЛЬСКИЙ, B. Я. ИЗАКОВ

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ХРОНОИНТОРПНОЙ И ГЕТЕРОМЕТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА ЛЯГУШКИ

Рассмотрен вопрос о взаимоотношении хроноинтропной и гетерометрической систем регуляции сократимости миокарда. Показано, что эти две системы независимы по динамическим характеристикам, но степень влияния каждой из них на силу сокращения миокарда в установившемся режиме зависит от уровня активности другой системы.

Согласно известной классификации Сарнофф и Митчелл (Sarnoff, Mitchell, 1962), имеются две основные системы регуляции сократимости миокарда — хроноинтропная и гетерометрическая. Гетерометрическая система подразумевает регуляцию сократимости за счет изменения длины миокардиальных волокон и является основным механизмом гемодинамической саморегуляции сердца. Хроноинтропная система реализует свое действие при постоянной длине волокон. Управление силой сокращения через величину межспайкового интервала является основным звеном гомеометрического регулирования. Для обозначения системы регулирования через частоту был принят термин «хроноинтропия» (Удельнов, 1968).

Из общей теории управления следует, что любую систему регулирования достаточно полно характеризуют ее статические и динамические характеристики, получаемые при подаче на вход системы ступенчатых и импульсных воздействий. Для хроноинтропной системы статической характеристикой является зависимость установившейся силы сокращений от частоты сердцебиений, для гетерометрической — зависимость «стационарная сила сокращения — степень растяжения». Динамические характеристики хроноинтропии определяются по переходному процессу при смене частоты сердцебиений (ступенчатое воздействие) или по тестированию следового процесса после одиночного сокращения (импульсное воздействие). Динамические характеристики гетерометрической системы могут быть определены при смене степени растяжения или при воздействии кратковременными «рывками растяжения или вы свобождения» в различные фазы кардиоцикла. В многоконтурной системе регулирования, каковой является миокард, важно выяснить также степень связанных входящих в нее подсистем. Основной задачей нашего исследования было выяснение статических и динамических характеристик гомеометрической системы и ее взаимоотношения с другими системами управления сократимостью миокарда, и в первую очередь с гетерометрической. Опыты были поставлены так, чтобы получить феноменологическое описание, удобное для интерпретации в рамках общей теории управления.

Вопрос о взаимоотношении хроноинтропной и гетерометрической систем решался с помощью методов множественной регрессии и теории

случайных функций (пассивный эксперимент) и с использованием методов активного планирования по предварительно составленному плану-матрице (Налимов, 1971; Адлер, 1969). Преимущество активного планирования состоит в том, что с его помощью можно получить полиномиальную модель при минимально возможном числе опытов, а также в выяснении коэффициентов, оценивающих взаимодействие факторов, что недоступно при обычном подходе с изоляцией переменных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили полоски желудочка лягушки *Rana ridibunda* (7—10 мм длины, 0,5—1 мм^2 сечением). Механическая активность регистрировалась в изометрическом режиме механотроном 6МХ1С. Препарат находился в растворе Рингера и стимулировался прямоугольными сверхпороговыми импульсами, которые поступали со стимулятора ЭСУ1. Частота стимуляции в большинстве опытов варьировалась от 10 до 40 ударов в минуту. Температура раствора, в котором находился препарат, поддерживалась с помощью термостата с точностью $\pm 0,5^\circ$. Диапазон исследуемых температур 15—25°. Растижение задавалось специально сконструированным для этих целей растягивающим устройством, которое способно задавать необходимые степени растяжения в различные фазы кардиоцикла. Животные перед опытом содержались при температуре 4—5° в течение 10 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 приведено семейство зависимостей установившейся силы сокращения от периода стимуляции для различных степеней растяжения. Каждая кривая получена по 8—10 точкам и представляет собой

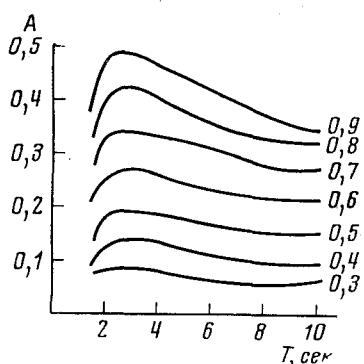


Рис. 1

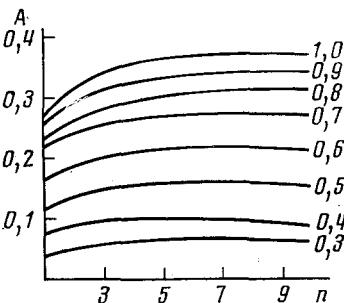


Рис. 2

Рис. 1. Зависимость установившейся на данной частоте стимуляции силы сокращения от периода раздражения. Цифры над кривыми означают степень растяжения, г. По оси абсцисс — период стимуляции, сек; по оси ординат — установившаяся сила сокращения, г

Рис. 2. Семейство кривых изменения силы сокращения (в ритмическом ряду) от номера сокращения. Цифры над кривыми означают степень растяжения, г. По оси абсцисс — номер сокращения, по оси ординат — максимальная сила в одиночном сокращении

статическую характеристику хроноинтропной системы регуляции. Видно, что кривые имеют экстремальный характер, причем увеличение степени растяжения сдвигает кривые вверх вдоль оси силы. Ход кривых (вид зависимости) при этом качественно не изменяется.

Для исследования влияния растяжения на динамические характеристики хроноинтропии изучался переходный процесс, возникающий

после остановки сердца (лестница Боудича). Ход опыта при этом был следующий. На фиксированной степени растяжения записывался переходный процесс (10 сокращений через 30-секундные паузы по 4—5 раз). Затем процедура повторялась, но уже при другой частоте сердцебиений. После исследования всего частотного диапазона от 10 до 40 ударов в минуту степень изометрии менялась и указанная последовательность повторялась (рис. 2).

Вопрос о взаимодействии хрононитропной и гетерометрической систем сводится к выяснению свойств функции $f(P, n, T)$, и в частности ее аддитивности, где P — степень растяжения, n — номер сокращения, T — период стимуляции. Если

$$f(n, P) = f_1(n) + f_2(P), \quad (1)$$

то хрононитропная и гетерометрическая системы — два независимых контура регуляции сократимости миокарда. Если же экспериментальные данные статистически значимо лучше аппроксимируются функцией вида

$$f(n, P) = f'_1(n) + f'_2(P) + f_3, \quad (2)$$

где $f(n, P)$ — функция взаимовлияния двух систем, то имеется взаимодействие. Иными словами, если влияние растяжения на лестницу Боудича (переходный процесс) связано лишь с изменением масштаба функции $A=f(n)_T$, то растяжение не влияет на следовые процессы, обусловливающие потенциацию сокращений. Если изменение степени растяжения приводит к преобразованию функции, то можно утверждать, что помимо раздельного влияния на силу сокращения гетерометрической и хрононитропной систем существует еще одна цепь, через которую и происходит влияние степени растяжения на характеристики хрононитропии.

Исходные данные описывались двумя уравнениями. В первом уравнении амплитуда сокращений являлась функцией номера сокращения и степени растяжения. Второе уравнение отличалось от первого только тем, что в него введен член взаимодействия (т. е. член, который давал дополнительный вклад в амплитуду сокращения при совместном действии растяжения и номера сокращения).

$$A(n, P) = a_0 + a_1n + a_2n^2 + a_3P + a_4P^2, \quad (3)$$

$$A(n, P) = a'_0 + a'_1n + a'_2n^2 + a'_3P + a'_4P^2 + a'_5nP. \quad (4)$$

Коэффициенты уравнений определялись методом наименьших квадратов. После нахождения коэффициентов уравнений регрессии проводился статистический анализ. Для этого вычислялись дисперсии регрессии первого и второго уравнений. Значимость различий дисперсии определялась по критерию Фишера. Вычисленные значения коэффициентов приведены в табл. 1. В большинстве случаев (37) разница между дисперсиями недостоверна, но в пяти случаях введение члена взаимодействия улучшало аппроксимацию на различных частотах стимуляции. В таком случае общее влияние эффекта взаимодействия оценивалось с помощью критерия знаков для 5%-ного уровня значимости. Анализ с помощью критерия знаков показал, что только в двух случаях из 42 влияние члена взаимодействия было значимым.

Таким образом, применение аппарата множественной регрессии указывает, что растяжение значимо не влияет на переходный процесс в хрононитропной системе. Хрононитропная и гетерометрическая системы действуют как два независимых контура с общим входом.

Таблица 1

**Вычисленные значения коэффициентов уравнений регрессии и дисперсий
этих уравнений $F = 1,6$**

<i>T, сек</i>	10	8	5	4	3	2	1,41
a_0	-6,050	17,79	14,93	25,36	27,47	47,29	40,90
d_0	-5,75	13,41	12,53	19,54	22,55	40,17	33,56
a_1	2,99	2,94	4,90	5,035	6,17	6,396	4,084
d_1	2,93	3,73	5,34	6,084	7,054	7,68	5,410
a_2	-0,21	-0,247	-0,368	-0,415	-0,468	-0,512	-0,364
d_2	-0,21	-0,248	-0,367	-0,418	-0,467	-0,514	-0,364
a_3	17,74	8,25	8,996	4,63	2,990	-5,680	-3,120
d_3	17,68	9,134	9,480	5,810	3,981	-4,241	-1,621
a_4	-1,542	-0,720	-0,766	-0,359	-0,159	0,677	0,428
d_4	-1,544	-0,751	-0,767	-0,361	-0,161	0,675	0,425
a_5	-0,011	0,159	0,087	0,210	0,178	0,258	0,266
D_1	15,34	10,15	5,918	6,371	8,469	9,011	4,738
D_2	15,32	10,59	6,049	7,141	9,01	10,17	5,962
D_2/D_1	0,990	1,04	1,02	1,12	1,07	1,13	1,26

Динамическая характеристика хрононитропной системы является рядом, где каждый последующий член определенным образом связан (коррелирован) с предыдущим. Такие ряды удобно анализировать с помощью случайных функций. Сущностью этого метода является выявление влияния каждого предыдущего члена на последующий.

Так как в исследуемом процессе нет периодической составляющей, автокорреляционная функция аппроксимировалась зависимостью вида

$$K = Ae^{-\alpha t}, \quad (5)$$

где α — логарифмический декремент затухания. Чем больше α , тем быстрее затухает связь между сечениями процесса. Если увеличение степени растяжения при постоянной частоте раздражения приводит к изменению декремента затухания, то это означает, что растяжение кроме своего непосредственного влияния на силу сокращения влияет еще и на проявление потенцирующего действия частоты сердцебиений на силу сокращений. Если же растяжение не изменяет показатель α , то можно считать, что оба регулятора работают независимо друг от друга.

Значения α для различных периодов стимуляции и степеней растяжения представлены в табл. 2.

Для каждой совокупности процессов (переходных) при фиксированных значениях периода стимуляции вычислялся логарифмический декремент затухания. Затем аналогичная процедура повторялась при других значениях растяжения и строилась зависимость α от степени растяжения. Регрессионный анализ показал, что α статистически значимо не зависит от растяжения. Таким образом, оба подхода дают одинаковый результат — растяжение не влияет на параметры, контролирующие хрононитропию.

Итак, применение методов множественной регрессии и теории случайных функций показывает, что хрононитропная и гетерометрическая системы регуляции сократимости миокарда являются двумя независимыми контурами управления деятельностью миокарда.

Вывод о независимости двух систем регулирования касается только динамических характеристик; это означает, что быстродействие хрононитропии не зависит от степени растяжения. В отношении статиче-

ской характеристики было показано, что при увеличении степени растяжения происходит параллельный сдвиг вдоль оси силы, кривой «сила сокращения — период стимуляции». Факт независимости хрононитропных феноменов от степени растяжения может свидетельствовать о том, что растяжение и частота стимуляции имеют различные точки приложения. Действительно, многими работами (Carlsson et al., 1961; Sonnenblök et al., 1963; Sonnenblök et al., 1964) показано, что растяжение меняет степень перекрытия между тонкими и толстыми нитями протомиофibrилл. Это в свою очередь изменяет число мест генерации силы, доступных для взаимодействия с ионами кальция. С другой стороны, хрононитропия теснейшим образом связана с ионным обменом, входом и выходом ионов кальция и натрия в клетку и из клетки (Baker, 1968; Baker et al., 1969; Reuter, Seitz, 1968; Blaustein, Weismann, 1970). Регулирующим звеном этого процесса являются клеточная мембрана и «внутриклеточные контролирующие системы» — саркоплазматический ретикулум и его эквиваленты (митохондрии и т. д.). Таким образом, приведенные данные могут свидетельствовать о том, что кратковременное растяжение не влияет, вероятно, на динамику ионного обмена в миокарде лягушек.

Исследование сократимости миокарда как многофакторного процесса методом активного планирования эксперимента. Изучение сократимости сердечной мышцы позволило выяснить влияние таких факторов, как частота сердцебиений, степень растяжения и температура (Ramsey, Street, 1951; Nilson, 1972; Chapman, Niedergerke, 1970; Haydu, Sent-Gyorgyi, 1952; Koch-Weser, Blinks, 1963; Chapman, Tunstall, 1971). При этом существование эксперимента состояло в том, что все факторы фиксировались на определенном уровне и при вариации какого-то одного (или реже двух) проверялось его влияние на исследуемый параметр (чаще всего на максимальную силу сокращения). В данном разделе эксперименты проведены по заранее подготовленному плану-матрице, который составляется так, чтобы кратчайшим путем получить математическую модель. Такой подход дает возможность получить раздельное влияние факторов на исследуе-

Таблица 2

№ опыта	Растяжение									800 мэ			
	P=300 мэ			400 мэ			500 мэ			600 мэ		700 мэ	
	10	2	10	2	10	2	10	2	10	2	10	2	2
1	5,0±0,6	64±6	8,0±0,6	65±6	65±10	3,0±0,7	61±6	4,0±0,5	67±8	5±0,9	68±8	—	—
2	3,0±0,2	60±8	4,0±0,2	66±9	5,0±0,2	63±10	3,0±0,3	63±10	4,0±0,6	—	—	75±10	—
3	7,0±0,4	73±10	6,0±0,1	69±10	4,0±0,2	62±9	6,0±0,7	69±9	5,0±0,3	6,0±0,3	—	6,0±0,3	—
4	6,0±0,7	82±10	—	—	—	5,0±0,3	71±10	7,0±8	72±9	—	—	4,0±0,1	64±8
5	4,0±0,4	68±8	2,0±0,2	69±8	3,0±0,2	63±9	6,0±0,4	63±10	5,0±0,5	71±7	4,0±0,1	2,0±0,3	61±10
6	8,0±0,5	64±7	5,0±0,4	60±7	4,0±0,5	61±8	6,0±0,5	62±8	4,0±0,3	63±7	—	—	—
23	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблица 3 значения ($\alpha \cdot 10^{-3}$)

Таблица 3

Матрица планирования ПФЭ типа 2^3 , результаты и данные регрессионного анализа в опыте по изучению совместного влияния температуры, частоты сердцебиений и растяжения на сократимость миокарда

№ опыта	Независимые переменные			Сократимость миокарда, мг		B_t	Статистические показатели
	X_1	X_2	X_3	Y	\hat{Y}		
1	—	—	—	146	141,4	$B_0 = 287$	$S^2(Y_i) = 52,73$
2	+	—	—	75,5	82,4	$B_1 = 85,4$	
3	—	+	—	291,5	296,2	$B_2 = 73,5$	$S^2(B_t) = 6,59$
4	+	+	—	96,0	88,8	$B_3 = 134,8$	$S(B_t) = 2,56$
5	—	—	+	375	382,5	$B_{12} = 37,1$	$t_{0,95} S(B_t) = 6,05$
6	+	—	+	252,6	248,0	$B_{23} = 33,2$	$t_{0,99} S(B_t) = 8,90$
7	—	+	+	676,9	669,8	$B_{13} = -18,8$	$S_{ag} < FS^2(Y_i)$
8	+	+	+	382,5	387,2	—	$73 < 129$

$$Y = 287 - 85,4x_1 + 73,5x_2 + 134,8x_3 - 37,1x_1x_2 + 33,2x_2x_3 - 18,8x_1x_3$$

мый параметр и, кроме того, оценить степень взаимодействия факторов. Хотя число факторов, влияющих на сократимость миокарда, велико, но в процессе нормальной жизнедеятельности состав и физико-химические свойства внутренней среды остаются на более или менее постоянном уровне. Теоретические соображения и предварительные эксперименты позволили отобрать для исследования следующие факторы: частоту сердцебиений, степень растяжения, температуру. Частота сердцебиений «сверху» ограничена пропускной способностью препарата, «снизу» — той частотой, при которой предшествующая активность мало влияет на последующую. Растяжение «снизу» условно ограничено 100 мг, «сверху» — возникающими нелинейностями. Диапазон температур 15—25°.

Результаты расчетов и план проведения опытов приведены в табл. 3. Обращает на себя внимание то, что понижение температуры ($-x_1$), увеличение частоты стимуляции (x_2) и степени растяжения (x_3) приводят к увеличению максимальной силы сокращения. Аналогичные результаты получены в опытах с раздельным влиянием этих факторов. Кроме того, можно утверждать, что увеличение температуры на 1° равносильно в выбранном температурном диапазоне увеличению частоты на 0,02—0,03 имп/сек. Следовательно, чтобы скомпенсировать повышение температуры на 1°, нужно изменить частоту сердцебиений на 0,02—0,03 имп/сек. Сопоставление коэффициента, оценивающего влияние растяжения, с другими коэффициентами не имеет пока большого смысла, ибо неизвестен модуль перехода к величинам, действующим в целом сердце. Приведенные данные свидетельствуют также о существовании в системе регуляции сократимости миокарда членов взаимодействия. Это означает, что влияние температуры зависит от уровня, на котором находятся частота и растяжение. Аналогичный вывод справедлив и для растяжения (его действие определяется текущими значениями температуры и частоты), и для частоты. Стационарные характеристики хроноинтропии зависят от действующей температуры и растяжения. Наличие взаимодействия между частотой и растяжением не противоречит ранее сделанному выводу о том, что растяжение не влияет на динамические характеристики хроноинтропного регулятора, ибо коэффициент при x_2x_3 свидетельствует об эффекте растяжения на статическую характеристику хроноинтропии. Следует также обратить внимание на то, что коэффициенты x_1x_2 и x_1x_3 таковы, что взаимодействия стремятся увеличить сократимость миокарда именно при низких температурах.

Биологическая значимость эффектов взаимодействия становится ясной, если принять идею о существовании температурного квазигомео-

стаза у холоднокровных (Изаков с соавт., 1973), направленного на увеличение сократимости миокарда при низких температурах, что как бы компенсирует влияние температуры, направленное на снижение скорости биохимических процессов, следовательно, и «активности» животного. Таким образом, при низкой температуре гетерометрический и хрононотропный регуляторы сократимости становятся более эффективными. Вклад взаимодействия температуры — растяжения в сократимость при низких температурах — должен особенно возрастать в связи с тем, что заполнение желудочков кровью резко увеличивается вследствие удлинения диастолитического интервала. С другой стороны, повышение чувствительности к частоте при низких температурах имеет «смысл» в связи с малыми вариациями частоты сердцебиений при низких температурах.

Таким образом, можно утверждать, что хрононотропная и гетерометрическая системы независимы по динамическим характеристикам, но степень влияния каждой из них на силу сокращения в установившемся режиме зависит от уровня активности другой системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Адлер Ю. П. 1969. Введение в математическое планирование эксперимента. М., «Металлургия».
Изаков В. Я., Руткевич С. М., Жигальский О. А., Круглов В. С. 1973. Экология, 1, 23.
Налимов В. В. 1971. Теория эксперимента. М., «Наука».
Удельнов М. Г. 1968. Биол. науки, 5, 37.
Baker P. F. 1968. J. Gen. Physiol., 51, 5, Part 2, 172.
Baker P. F., Blaustein M. P., Hodgkin A. L., Steinhardt R. R. 1969. J. Physiol., 200, 431.
Blaustein M. P., Weisman W. P. 1970. Nat. Acad. Sci., 66, 664.
Chapman R. A., Niedergereke R. 1970. J. Physiol. (Gr. Brit.), 211, No. 2, 389.
Carlsen F., Knappeis P., Buchthal F. 1961. J. Biophys. Bioch. Cytol., 11, 95.
Chapman E. A., Tunstall V. 1971. J. Physiol. (Gr. Brit.), 215, 1, 139.
Haydu S., Szent-Gyorgyi A. 1952. Amer. J. Physiol., 168, 159.
Koch-Weser J., Blinks J. 1963. Pharmac. Rev., 15, 601.
Nilson E. 1972. Acta Physiol. Scand., 85, 1.
Ramsey R. W., Street S. T. 1951. J. Cell. Comp. Physiol., 15, 11.
Reuter H., Seitz N. 1968. J. Physiol., 195, 451.
Sarnoff S. J., Mitchell J. H. 1962. Cirul., 1, 489.
Sonnenblick E. H., Spiro D., Cottrell T. S. 1963. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 49, 193.
Spiro D., Sonnenblick E. H. 1964. Circulat. Res., 14 (Suppl 2), 11.

Институт экологии
растений и животных
УНЦ АН ССР, Свердловск

Статья поступила в редакцию
29.X.1973

O. A. ZHYGALSKY, V. Ya. IZAKOV

INVESTIGATION OF THE INTERRELATION OF THE CHRONONOTROPIC AND HETEROMETRIC SYSTEMS OF REGULATIONS OF THE MYOCARDIUM CONTRACTILITY

Institute of Ecology of Plants and Animals,
UNU Academy of Sciences of the USSR, Sverdlovsk

The question is considered concerning the interrelation of the two principal systems of regulation of the frog myocardium contractility — the chrononotropic and the heterometric one. Three methods of mathematical treatment of the experimental data were used. The analysis by means of equations of a multiple regression and the theory of accidental functions. The third method, the method of the active planning of the experiment, is not traditional in the practice of a physiological investigation. Experimental data treated by means of the methods cited above have shown that the chrononotropic and heterometric systems of regulation are independent as to the dynamic characteristics, but the grade of the influence of each of them on the strength of contraction depends on the level of activity of the other system.