

УДК 591.543.1 591.112.2

О ВОЗМОЖНОСТИ КВАЗИГОМЕОСТАЗИСА СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ХОЛОДНОКРОВНЫХ ПРИ ИЗМЕНЕНИЯХ ТЕМПЕРАТУРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

В. Я. Изаков, С. М. Руткевич, О. А. Жигальский, В. С. Круглов

Описано влияние температуры на сократительную деятельность миокарда холоднокровных, а также изменение температурных характеристик под влиянием вариаций ритма сердцебиений и степени растяжения. Показано, что «суммарная сократимость» — произведение силы сокращений на частоту сердцебиений (в первом приближении аналог минутного выброса) — не падает с понижением температуры, а имеет экстремальный характер. Обсуждается вопрос о возможности существования на уровне клеток и органов гомеостатических механизмов, обеспечивающих постоянство некоторых физиологических функций пойкилотермных животных при изменении температуры среды.

Появление в процессе эволюции гомойотермии, по-видимому, расширило приспособительные возможности животных организмов и создало условия для достижения произвольного уровня активности в широком температурном диапазоне. Вместе с этим гомойотермия привела к независимости скорости внутриклеточных процессов от температуры среды обитания, создала условия для оптимального функционирования ферментных систем. При отсутствии термостабилизации скорость отдельных ферментных и транспортных процессов в клетках всецело определяется внешней температурой, что должно предопределять двигательные реакции.

Возникает вопрос, имеются ли у холоднокровных животных механизмы, позволяющие в какой-то мере стабилизировать работу некоторых органов при понижении температуры окружающей среды, несмотря на существенные изменения клеточного метаболизма. Квазигомеостазис в указанном выше смысле был бы механизмом противодействия у холоднокровных «температурному приговору природы» и действовал бы несмотря на то, что любое отдельно взятое звено в сетке метаболических процессов уменьшает свою активность при понижении температуры среды. В настоящей статье указанный вопрос изучался на примере деятельности миокарда холоднокровных. Основное внимание удалено собственно органным и клеточным механизмам регуляции сократимости миокарда, ибо работами последних лет (Косицкий, Червова, 1968; Орлов, Изаков, Кеткин, Плеханов, 1971) установлена их главенствующая роль и относительная независимость от экстракардиальных нервных и гуморальных влияний. Кроме того, нами проведено сопоставление регуляторных механизмов в сердцах рыб и лягушек.

Предыдущими исследованиями на желудочке лягушки было показано, что ритм сердцебиений является важным фактором регуляции сократимости миокарда (Орлов, Изаков, Шевелев, 1971; Изаков, 1970). Помимо хроноинтропной регуляции существует гетерометрическая система — управление силой сокращения через степень предварительного растяжения. Поскольку температура непосредственно влияет на силу сокращений — термоинтропия (Blinks, Koch-Weser, 1963), а также меняет степень активности других регуляторных систем миокарда (хроноинтропной и гетерометрической), были изучены температурные характеристики каждой системы отдельно и при их совместной деятельности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Основные исследования проведены на изолированных листосах миокарда желудоч-
ка лягушки *Rana ridibunda* и плотвы *Rutilus rutilus*. Предварительные опыты были
проделаны на миокарде окуня *Perca fluviatilis*, щенка *Abramus brama*, ерши *Acerina cer-*
nia. Было показано, что вид функциональных связей между изучаемыми параметрами
для всех исследованных видов рыб имеет один и тот же характер. Вероятно, при изу-
чении инотропных характеристик можно считать свойства миокарда плотвы репрезен-
тативным для всего класса костистых рыб. Аналогичное заключение справедливо и для
миокарда лягушки *Rana ridibunda* (сравнение с другими видами *Rana arvalis*, *Rana*
camerani не показывает отличий в типе температурных реакций). Поэтому в дальней-
шем мы будем говорить «рыба», «лягушка», понимая при этом определенную услов-
ность нашей экстраполяции.

Механическая активность регистрировалась механотроном (изометрический режим).
Раздражения проводились сверхпороговыми электрическими стимулами прямоугольной
формы. Для изучения спонтанной активности использовалось целое сердце. Жизнеспособность
предварительно не менее 7–10 дней выдерживали при температуре 2–5°C. Термостата
билизация в опыте осуществлялась с точностью до 0,5°. Влияние растяжения на меха-
ническую активность изучено на специально сконструированной для этой цели установ-
ке, которая позволяет давать дозированные по величине ступенчатые рывки напряже-
ния желаемой длительности с привязкой к раздражающему стимулу или постоянную
нагрузку. Расчеты параметров уравнений регрессии осуществлялись на ЭВМ «Про-
минъ».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние температуры на параметры механической активности. Ха-
рактерным эффектом влияния температуры является увеличение силы
сокращений — при понижении температуры и падение — при повышении,
если исследования проводятся при такой частоте стимуляции, при
которой предшествующая активность (предыстория механической дея-
тельности) не оказывается или мало оказывается на последующей
это — период стимуляции, равный для лягушки 0,5–3,0 мин, для ры-
бы — 2–5 мин в зависимости от температуры).

Термоинотропное усиление сокращений наблюдается и у рыб, и у
лягушек (рис. 1) и сопровождается значительным увеличением длитель-
ности сокращений. Температурная зависимость амплитуды и длитель-
ности сокращений может быть аппроксимирована экспонентами. Посто-
янные температуры (температурный интервал, в котором изучаемый
параметр изменяется в *e* раз) для лягушки $11 \pm 1^\circ$ (для амплитуды) и
 $10,5 \pm 1,0^\circ$ (для длительности), для рыб соответственно 39 ± 12 и $14 \pm 3^\circ$.
При близких значениях температурной зависимости длительности сокра-
щений у рыб и лягушек температурная зависимость амплитуды сокраще-
ний у лягушек более выражена, чем у рыб (постоянные отличаются
примерно в 3 раза). Время сокращений четко коррелирует с временем
потенциала действия (ПД), хотя следует заметить, что длительность со-
кращений увеличивается при понижении температуры в большей степе-
ни, чем длительность возбуждения.

Наблюдаемое явление можно объяснить тем, что длительность сокра-
щений определяется, во-первых, длительностью поддерживаемой депо-
ляризации (длительность ПД), а во-вторых, последовательностью хими-
ческих реакций, связанных с реализацией вошедших при возбуждении
в клетку ионов кальция и их последующей инактивацией, причем оба
эти звена являются температурнозависимыми. Замедление временного
хода сокращений при понижении температуры, в принципе, соответствует
температурной зависимости, вытекающей из уравнения Аррениуса.
Это справедливо и для длительности ПД (Элик, Изаков, 1969, Изаков,
Элик, 1969). Сложнее обстоит дело с температурной зависимостью ам-
плитуды изометрических сокращений, ибо последняя находится во внеш-
нем противоречии с законом Аррениуса в предположении, что некоторая

химическая реакция или их совокупность прямо контролирует силу сокращений.

Из наших прежних исследований и литературных данных следует, что длительность плато ПД определяет количество кальция, входящего в клетку или высвобождающегося из некоторых внутриклеточных запасов при возбуждении. Предположим, что длительность ПД контролируется некоторой мономолекулярной скоростьюлимитирующей реакцией, и что ПД, а, вернее, основная его часть — фаза плато, заканчивается, как только концентрация некоторого вещества, периодически поступаю-

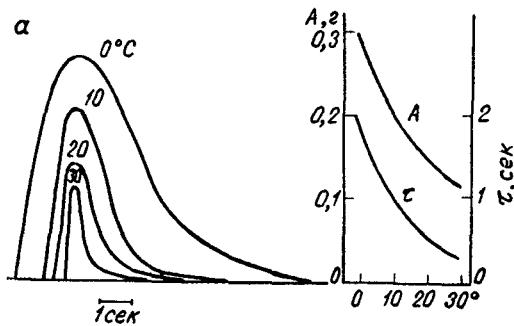
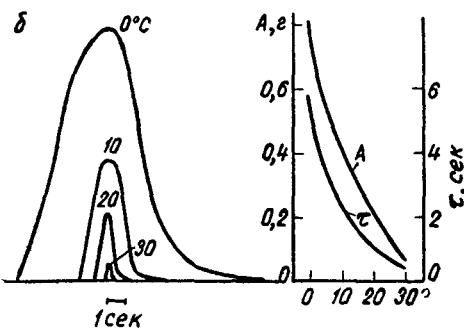


Рис. 1. Зависимость параметров сокращений миокарда рыбы (а) и лягушки (б) от температуры

слева — временной ход стационарных изотермических сокращений при различных температурах; справа — зависимость амплитуды A и длительности фазы нарастания напряжения τ от температуры



щего на импульс, доходит до некоторой критической величины x_{kp} . Допустим также, что x_{kp} и x_0 (т. е. начальная концентрация данного вещества) не зависят от температуры. Тогда длительность ПД в первом приближении

$$t_{PD} = \frac{1}{K_1} \ln \frac{x_0}{x_{kp}}, \quad (1)$$

где K_1 — термозависимая константа скоростилимитирующей мономолекулярной реакции.

В свою очередь,

$$K_1 = K_{10} e^{-\frac{E_1}{RT}}, \quad (2)$$

где K_{10} — константа; E_1 — эмпирическая энергия активации реакции, контролирующей длительность ПД; R — газовая постоянная; T — абсолютная температура.

Амплитуду сокращений можно определить как

$$A = K_2 f(t_{PD}), \quad f(t_{PD}) = \frac{1}{K_1} \Phi(t_{PD}). \quad (3)$$

Здесь K_2 — константа, отражающая влияние длительности ПД на амплитуду сокращений, равная

$$K_2 = K_{20} e^{-\frac{E_2}{RT}}, \quad (4)$$

где K_{20} — константа; E_2 — эмпирическая энергия активации реакции, отражающей влияние длительности ПД на сокращение.

Следовательно,

$$A = \frac{K_2}{K_1} \varphi(t_{\text{ПД}}), \quad (5)$$

а

$$\ln A = \ln A_0 - \frac{E_{\text{общ}}}{RT},$$

где $E_{\text{общ}} = E_2 - E_1$ — фиктивная энергия активации для силы сокращений.

Из данных, представленных на рис. 1 (и аналогичных им), высчитывались E_1 и $E_{\text{общ}}$, а затем производилась оценка E_2 , которая недоступна для прямого определения. Расчетные формулы для температурного диапазона ($T_1 \div T_2$) имеют вид

$$E = \frac{\frac{R \ln \frac{y_2}{y_1}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}, \quad (6)$$

где y_1 ; y_2 — опытные значения параметров, для которых производится оценка энергии активации.

Для точки T_0

$$E = \frac{RT_0}{y(T)} \cdot \frac{dy}{dT}. \quad (7)$$

Расчеты показали, что для лягушки $E_1 = 15 \pm 1$ ккал/моль, $E_{\text{общ}} = 18 \pm 4$ ккал/моль, $E_2 = 33 \pm 5$ ккал/моль, для рыб $E_1 = 14 \pm 4,0$ ккал/моль, $E_{\text{общ}} = 4,0 \pm 1,2$ ккал/моль, $E_2 = 18 \pm 5$ ккал/моль. Обращает на себя внимание близость значений E_1 для рыб и для лягушек, что предполагает общность реакции, контролирующей длительность ПД. С другой стороны, у рыб наблюдается значительно меньшая температурная зависимость амплитуды сокращений по сравнению с аналогичной зависимостью у лягушек. Последнее связано с различиями в значениях E_2 .

Предварительная интерпретация этого явления такова. Как правило, большие энергии активации свидетельствуют о существенном вкладе энтропийного фактора, о структурных, а точнее конформационных, перестройках в системе. Следовательно, полученные данные могут означать, что процесс электромеханического сопряжения у рыб более «простой», что в него вовлечено меньше регулирующих механизмов, что процессы конформационных перестроек, которые, вероятно, обусловлены высвобождением кальция из примембранных мест связывания, играют у рыб меньший удельный вес, чем у лягушек.

Следует обратить внимание еще на одну особенность температурной зависимости амплитуды сердечных сокращений — на различие функциональной связи $A(t)$ у животных зимой и весной (рис. 2). В зимние месяцы при $0 \div 30^\circ$ у животных связь монотонна с отрицательной производной (кривая A), причем в области $0 \div 10^\circ$ энергия активации выше, чем в более высокотемпературной области (наибольшая крутизна характеристики находится при $0 \div 10^\circ$). По мере приближения весны указанная связь извращается (кривые B и B'); во-первых, уменьшается темп-

ратурная чувствительность в низкотемпературной зоне, диапазон максимальной температурной зависимости сдвигается в сторону более высоких температур, во-вторых, у кривых появляется экстремум, который постепенно смещается в более высокотемпературную область. Характерно, что зимой у животных наблюдается тип связи $A(t)$, изображенный кривой A , редко B , а весной — кривыми B и V .

Характер связи длительности ПД и длительности сокращений от температуры у лягушки не подвержен сезонным изменениям. Адаптационная роль весеннего сдвига температурной характеристики сокращений станет ясной, если принять существование термоинтропной системы регуляции сердечных сокращений разомкнутого типа (регулирование по возмущению), регулятор которой вынесен в наружную среду, и если считать, что при снижении температуры регуляторные системы миокарда направлены на стабилизацию сократимости. Причем сдвиг области наибольшей крутизны в более высокотемпе-

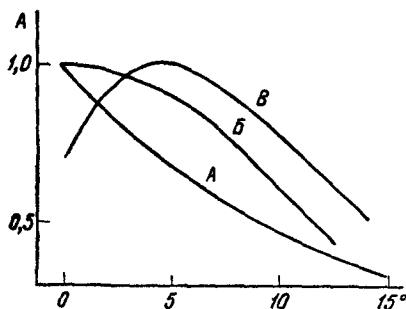


Рис. 2 Виды термоинтропных характеристик миокарда лягушки
А — типичный вид характеристики для «зимних» животных
В — для «весенних»
Б — промежуточная кривая

ратурную область по мере приближения весны как бы отражает готовность к более эффективным регуляциям при повышенных температурах

Хроноинтропная система регуляции сократимости миокарда при разных температурах. На рис. 3б приведены кривые зависимости уставновившихся (стационарных) сокращений от периода стимуляции при разных температурах (для лягушки). Имеется определенная частота сердцебиений, при которой сила сокращений максимальна. По мере понижения температуры происходит, помимо увеличения абсолютных значений сокращений, сдвиг вправо того периода, при котором наблюдается максимум частоты потенциации. Максимальная частотная потенциация при 20° наблюдается, если $T = 1,8-2,0$ сек, при 10° — если $T = 4-4,5$ сек, при 5 и 0° — если $T = 7-8$ сек и $T = 20-25$ сек соответственно. При высоких температурах частотная потенциация наблюдается только при малых периодах стимуляции. Таким образом, понижение температуры, которое сопровождается урежением естественного ритма сердцебиений, способствует проявлению у лягушек хроноинтропного усиления сокращений.

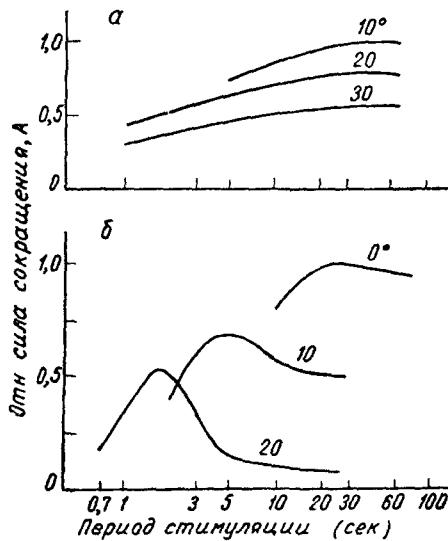


Рис. 3 Амплитудно-частотная характеристика сократимости миокарда
а — рыбы б — лягушки

На рис. 3а приведены кривые зависимости стационарных сокращений от периода стимуляции у рыб при 10; 20 и 30°. Эта связь по виду напоминает зависимость длительности сокращений и длительности ПД периода при разных температурах. Если суммарно сравнить хроноинтропные зависимости для лягушек и рыб, то можно увидеть следующее. Максимальные сокращения у рыб наблюдаются при низких частотах сердцебиений и по мере увеличения частоты уменьшаются. Следовательно, понижение температуры, которое само по себе замедляет ритм, приводит к росту сократимости, действуя одновременно с термоинтропным усилением. Повышение температуры хотя и увеличивает ритм сердцебиений, но одновременно за счет прямого влияния температуры хроноинтропного действия сила сокращений падает.

Иная ситуация наблюдается у лягушек. При повышении температуры частота сердцебиений растет, это само по себе увеличивает силу сокращений, а прямое термоинтропное влияние уменьшает сократимость. Следовательно, у лягушек удлинение возбуждения и сдвиг кальцинатриевых отношений в миоплазме направлены в сторону увеличения контрактильной активности при повышении температуры. Суммарно оценивая сократимость миокарда рыб и лягушек, мы видим, что сердце рыб менее приспособлено для работы при повышенных температурах.

Действие растяжения на параметры сократительной активности миокарда. Как известно, предварительное растяжение увеличивает силу сокращений (феномен Франка—Старлинга), и это гетерометрическое регулирование сократимости миокарда является самостоятельной системой, действующей в дополнение к хроноинтропным и термоинтропным механизмам. Третий моментом наших исследований было выявление действия систолического растяжения на амплитуду сокращений и хроноинтропную зависимость при различных температурах.

Растяжение не влияет на параметры, определяющие быстродействие хроноинтропной системы — при увеличении степени растяжения происходит параллельный сдвиг кривых частотной потенциации и лестницы Боудича. В терминах теории регулирования это означает, что гетерометрический механизм сдвигает только статическую характеристику системы. Последнее понятно, так как точкой приложения действия растяжения являются сами миофиламенты, а хроноинтропия реализуется первично через изменение параметров ПД. Одновременная регистрация ПД и сокращений при разных степенях растяжения показала, что ПД практически не меняются при значительных вариациях степени растяжения, тогда как амплитуда сокращений и их длительность возрастают с увеличением растягивающего усилия в соответствии с законом Франка—Старлинга. Однако при перерастяжении амплитуда сокращений уменьшается. Этот эффект усиливается на больших частотах стимуляции. Нелинейность эффектов в краевых точках пока затруднительна для интерпретации. В качестве предварительного суждения можно принять, что растяжение, помимо изменения степени перекрытия между толстыми и тонкими нитями миофибрилл, вызывает определенные конформационные перестройки в самих белках, изменяя, таким образом, их чувствительность как кальцийрецепторных систем.

При низких температурах растяжение в большей степени влияет на силу сокращений, при прочих равных условиях, чем при высоких (рис. 4). Это можно рассматривать как еще одно доказательство наличия у лягушек систем, обеспечивающих усиление сократительной деятельности сердца при снижении температуры. В литературе иногда высказывается мысль, которая в основном следует из изучения сократимости целого сердца, что усиление сокращений при понижении температу-

туры связано исключительно с удлинением диастолической паузы, а значит, и с увеличением степени растяжения. С такой унитарной точкой зрения вряд ли можно согласиться, но удлинение диастолы, связанное с урежением ритма, безусловно, дает вклад в усиление сокращений при низкой температуре.

Интегральная оценка сократимости миокарда в различных температурных режимах. Суммарная сократимость миокарда определяется двумя основными факторами: частотой сердцебиений и амплитудой сокращения, характеризующей величину систолического выброса. Оценим суммарный выход сердца при разных температурах, поскольку температура влияет и на ритм сердцебиений и, как показано выше, через различные механизмы на силу сокращений. Для этого исследовалась температурная зависимость спонтанных сокращений миокарда (рис. 5).

С понижением температуры возрастает как амплитуда,

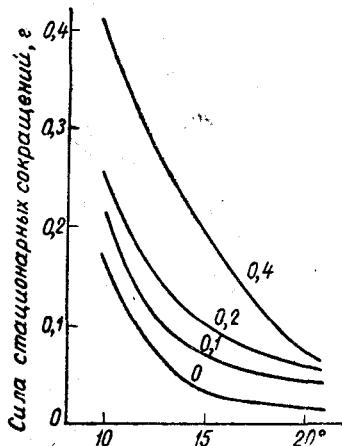


Рис. 4. Термоинтропные характеристики миокарда лягушки при различных систолических нагрузках. Цифры около кривых — систолическое напряжение.

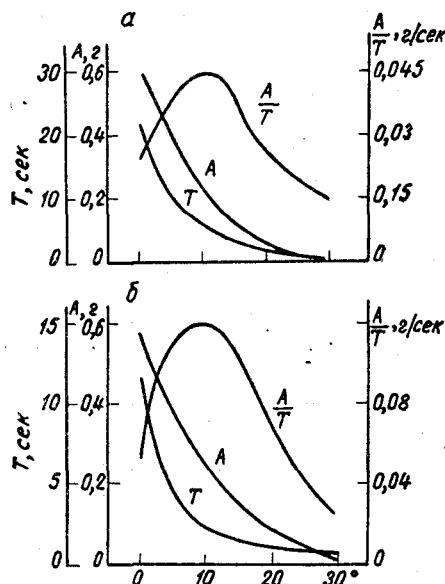


Рис. 5. Температурная зависимость силы A , периода T и приведенной силы A/T спонтанных сокращений миокарда:
а — рыбы; б — лягушки.

так и период спонтанных сокращений. У лягушек постоянная температура для амплитуды $8 \pm 3^\circ$, для периода сердцебиений $11 \pm 3^\circ$, у рыб соответственно 9 ± 3 и $10 \pm 3^\circ$. У лягушек прямая термоинтропная зависимость имеет постоянную температуру $11 \pm 1^\circ$, у рыб $39 \pm 12^\circ$. Расхождения обусловлены вкладом хроноинтропии.

Отношение A/T , которое является аналогом минутного выброса, имеет экстремальный характер с оптимумом как у рыб, так и у лягушек в диапазоне $7-10^\circ$. Следует обратить внимание на правую ветвь кривых на рис. 5. Здесь при понижении температуры суммарная сократимость увеличивается несмотря на урежение ритма и на снижение скорости ферментативных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует остановиться на физиологической значимости описанных выше температурных характеристик регуляторных систем миокарда. Снижение температуры тела всегда понижает скорость отдельных кле-

точных метаболических процессов, а сердце в первую очередь замедляет ритм сердцебиений, что должно приводить к уменьшению суммарной сократимости миокарда, а возможно, и к падению гемодинамического обеспечения организма. Однако эффект замедления ритма перекрываетяется при понижении температуры термоинтропным, хроноинтропным (через ритм) и гетерометрическим (через растяжение) увеличением силы сокращений. Следовательно, несмотря на понижение температуры окружающей среды, суммарная сократимость сердца не только не падает, но и в определенном температурном диапазоне ($7-10^{\circ}$) возрастает. Можно предположить, что аналоги такой квазигомеостатической системы могут существовать в других физиологических системах организма и, в первую очередь, двигательной. Показано (Brett, 1965; Brett, 1967), что максимальная скорость плавания *Oncorhynchus nerka* без кислородного долга в зависимости от температуры имеет экстремальный характер с максимумом при 15°C .

Такие квазигомеостатические устройства могли бы обеспечить определенный уровень произвольной активности у пойкилотермных животных при понижении температуры окружающей среды. Изменение энтропийного члена в реакции, контролирующей сократимость, свидетельствует, с нашей точки зрения, о термодинамической выгодности низкочастотного режима деятельности миокарда при низких температурах. В будущем предстоит выяснить термодинамические и кинетические особенности этих квазигомеостатических систем. Можно лишь предположить, что механизмы, подобные описанным выше для случая сердечной мышцы, могут обеспечивать необходимую активность холоднокровного животного при понижении температуры окружающей среды (в некотором температурном диапазоне). В то же время приведенные соображения не противоречат фундаментальным физико-химическим закономерностям. Это еще раз заставляет обратить внимание на методологию анализа сложных систем, где влияние на систему может давать противоположный выходной ответ по сравнению с влиянием того же фактора на составные элементы системы. Такие эффекты, вероятно, могут наблюдаться только в многоструктурных системах регулирования. Пойкилотермные животные, обладающие механизмами противодействия снижению температуры, могут иметь преимущество перед другими в отношении выживания и освоения низкотемпературных климатических зон.

Рассмотрим это положение на следующем примере. Пусть имеются две популяции лягушек: в одной температурная характеристика сократимости миокарда более крутая в низкотемпературной области, чем в другой. Тогда диапазон квазигомеостаза для особей первой популяции будет сдвинут в область более низких температур, что может позволить ей существовать в более холодных климатических условиях. Действительно, из наших предварительных исследований, проведенных на двух формах *Rana arvalis*, следует, что крутизна термоинтропной характеристики в низкотемпературной области выше у северной формы, нежели у южной, что подтверждает наше предположение. С другой стороны, особи, которые имеют меньшую крутизну термоинтропной характеристики, более приспособлены к теплому климату.

Институт экологии растений и животных
УНЦ АН СССР
Свердловский медицинский институт

Поступила в редакцию
7 апреля 1972 г.

ЛИТЕРАТУРА

Изаков В. Я. Механизмы частотнозависимой потенциации сокращений в сердечной мышце. Материалы симпозиума. Ритм сердца в норме и патологии, Вильнюс, 1970.

- Изаков В. Я., Элик Е. Ф. Влияние температуры на внутриклеточнорегистрируемые потенциалы действия клеток миокарда желудочка. Физиол. журнал, 1969, 55.
- Косицкий Г. И., Чернова И. А. Сердце как саморегулирующаяся система, М., изд. «Медицина», 1968.
- Орлов Р. С., Изаков В. Я., Кеткин А. Т., Плеханов И. П. Регуляторные механизмы клеток гладкой мышцы и миокарда, Л., изд. «Наука», 1971.
- Орлов Р. С., Изаков В. Я., Шевелев В. М. Природа частотнозависимого саморегуляторного механизма сокращений миокарда. Физиол. журнал, 1971, 57.
- Покровский В. М. Анализ функционального состояния сердца при типотермии. Материалы симпозиума «Теоретические проблемы действия низких температур на организм», Л., ИЭМ, 1969.
- Элик Е. Ф., Изаков В. Я. Влияние низкой температуры на внутриклеточнорегистрируемые потенциалы действия клеток миокарда желудочка. Материалы симпозиума «Теоретические проблемы действия низких температур на организм», Л., ИЭМ, 1969.
- Blinks J. R., Koch-Weser J. Physical factors in the analysis of actions of drugs upon myocardial contractility. Pharmacol. Rev., 1963, 15.
- Brett J. R. The respiratory metabolism and swimming performance of young sockeye salmon. J. Fish. Res. Bd. Canada, 1966, 22.
- Brett J. R. Swimming performance of sockeye salmon (*Oncorhynchus nerka*) in relation to fatigue time and temperature. J. Fish. Res. Bd. Canada, 1968, 24.