Biol. Stud. 2012: 6(2); 87–98 • DOI: https://doi.org/10.30970/sbi.0602.213
www.http://publications.lnu.edu.ua/journals/index.php/biology

УДК 577.35

ТЕРМОМЕХАНОКІНЕТИКА ВИСОКОЕЛАСТИЧНОЇ ДЕФОРМАЦІЇ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЩУРА
I. ДИНАМІЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗТЯГУВАННЯ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ ШЛУНКА

***О. В. Цимбалюк*[1], *С. О. Костерін*[2]**

[1]*Київський національний університет імені Тараса Шевченка*
вул. Володимирська, 64/13, Київ 01601, Україна
e-mail: otsimbal@univ.kiev.ua

[2]*Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, вул. Леонтовича, 9, Київ 01601, Україна*
e-mail: kinet@biochem.kiev.ua

Функціонування травної системи значною мірою обумовлюється механічними властивостями гладеньких м'язів, які формують стінки органів шлунково-кишкового тракту. У роботі здійснено кількісний аналіз температурних ефектів на механокінетичних кривих „деформація–час" (за фіксованих навантажень) і кривих „навантаження–деформація" (за умови постійного та градуально зростаючого навантаження) кільцевих гладеньких м'язів шлунка щура. Встановлено, що відносна деформація ($[(L–L_п)/L_п]$) препаратів – це температурозалежний показник, найбільші значення якого спостерігаються за фізіологічно значущих температур, тоді як температурні зсуви у бік помірного охолодження або нагрівання його знижують. Так, показник відносної деформації $[(L–L_п)/L_п]$ із підвищенням температури на 15°C (від 22°C до 37°C) збільшувався у середньому на 23%. Підвищення температури до 48°C викликало протилежний ефект, спричиняючи зменшення $[(L–L_п)/L_п]$ у середньому на 27% порівняно зі значенням, яке спостерігалося при 37°C. Розрахунок відносної зміни середніх значень коефіцієнта жорсткості виявив, що як помірне охолодження гладеньких м'язів шлунка (22°C), так і їх нагрівання (48°C) викликає підвищення цього коефіцієнта в межах близько 34% порівняно зі значенням при 37°C. Втім, не надто велика термочутливість високоеластичної деформації гладеньких м'язів шлунка щура вказує на те, що у фізичному сенсі в цьому процесі переважає пасивна складова.

Ключові слова: гладенькі м'язи, шлунок, термомеханокінетика, навантаження, високоеластична деформація.

ВСТУП

Гладенькі м'язи формують стінки багатьох внутрішніх органів і їхніх систем (судинного русла, шлунково-кишкового тракту, сечового міхура та сечових шляхів, матки, дихальних шляхів тощо). В основі їхнього функціонування лежить здатність

змінювати довжину у відповідь на збудливі (скорочуватися) або гальмівні (розслаблятися) стимули, активно модулюючи при цьому напруження всередині порожнин [11, 12]. З іншого боку, проходження твердих чи рідких мас або повітря порожнинами викликає деформацію м'язових стінок і створює відповідне напруження; таке пасивне підвищення тиску пов'язане з виконанням фізичної роботи над м'язовим шаром та, у свою чергу, індукує рефлекторні реакції [5, 9, 19].

Одними із найважливіших прикладів внутрішніх органів, функціонування яких напряму залежить від механічних властивостей їхнього м'язового шару, є шлунок і кишечник. Так, головними функціями шлунка є зберігання, перемішування, кислотоутворення і перетравлювання їжі, причому останні функції не можуть повноцінно здійснюватися без нормального виконання перших двох. Аналогічно, у кишечнику також відбувається перемішування, перетравлювання і транзит харчових мас [11]. Залежно від їхньої кількості, ймовірними є різна величина та різна тривалість деформації цих органів [3]. Також варто зазначити, що фізико-хімічні властивості, зокрема, температура їжі, яка надходить у шлунок, може варіювати в досить широких межах (від досить прохолодного до гарячого); це також спричиняє модулювання локальних і системних реакцій м'язів на механічне подразнення [4, 30]. Крім суто механічних, в'язкоеластичних властивостей м'язової тканини, існує ряд фармакологічно-детермінованих реакцій на розтяг і зміну температури. Їх ініціюють механо- та терморецептори гладеньком'язових клітин, а також співлокалізованих тут нейрональних, ендотеліальних і пейсмекерних клітин [7, 19, 23, 29].

Головними характеристиками, які описують механічні властивості біологічних тканин, є податливість (compliance), модуль пружності й залежність „навантаження–розтяг" [12]. Для отримання цих характеристик використовують базові дослідницькі процедури зі встановлення механокінетичних залежностей напруження, деформації (розтягу) та віскоеластичності м'язів. Напруження (з точки зору біомеханіки) – це сила, прикладена до експериментального зразка; найчастіше її співвідносять із площею поперечного перерізу (Н/м^2). Під терміном „розтяг" розуміють деформацію матеріалу, яка зазвичай розраховується як частка поточної (L) від початкової ($L_п$) довжини (відношення $L/L_п$ або $(L–L_п)/L_п$). Криві „навантаження–розтяг" як для поперечно-посмугованих (серцевий та скелетні м'язи), так і для гладеньких м'язів, у стані спокою мають деякі особливості: по-перше, прикладання зовнішнього навантаження призводить до швидкого розтягування м'яза, яке потім уповільнюється (повзучість, або кріп); по-друге, на цій кривій, побудованій при розтягуванні м'яза, кожній довжині відповідає більше значення напруження, ніж на кривій, яка відповідає оберненому процесові скорочення м'яза (явище гістерезису). Щодо останнього, то у цьому випадку часто застосовують прекондиціювання, проводячи кілька послідовних циклів „навантаження–розвантаження" і отримуючи таким чином другу та третю петлі гістерезису, які зазвичай збігаються [32, 33]. Модуль пружності (модуль Юнга) – це константа, яка розраховується як коефіцієнт пропорційності між напруженням і деформацією. Застосування модулю Юнга для опису механічних властивостей м'язів, однак, має значні обмеження, оскільки лінійний зв'язок між навантаженням і розтягом тут існує лише на невеликій ділянці координатної площини (зазвичай при деформації не більше 20–30% від $L_п$) [12, 15].

На сьогодні значного поширення серед медичних діагностичних методів набули балонокінематографічний і манометричний, які, базуючись на вимірюванні тиску в кишкових порожнинах, допомагають встановити дисфункційні порушення моторики шлунково-кишкового тракту [2, 17].

Очевидно, що термомеханокінетичні властивості гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту, зокрема, шлунка, значною мірою визначають функціонування травної системи і потребують детального, комплексного вивчення.

Метою першої частини нашого дослідження був аналіз динамічних властивостей високоеластичної деформації багатоклітинних гладеньком'язових препаратів шлунка щура.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Механокінетичні властивості гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту вивчали на нелінійних білих щурах-самцях, які перебували у стандартних умовах утримання та годівлі у віварії ННЦ „Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Усі маніпуляції з тваринами проводили згідно з Міжнародною конвенцією роботи з тваринами та Законом України „Про захист тварин від жорстокого поводження". Середня вага тварин становила 300–350 г. Скоротливу активність досліджували в ізотонічному режимі на препаратах кільцевих м'язів антрального відділу шлунка. Кільцеві смужки м'язів (середній розмір – 1,75×10 мм), очищені від слизової оболонки, розміщували в робочій камері об'ємом 2 мл та з проточним розчином Кребса (швидкість протікання – 5 мл/хв) такого складу (мМ): 120,4 NaCl; 5,9 KCl; 15,5 $NaHCO_3$; 1,2 NaH_2PO_4; 1,2 $MgCl_2$; 2,5 $CaCl_2$; 11,5 глюкоза; pH розчину становив 7,4. Залежно від мети дослідження, термостатування робочої камери і температуру проточного розчину змінювали від 22 до 48°C; попередня інкубація препаратів при фіксованій температурі тривала 10–15 хв. Залежно від мети експерименту, мультиклітинному препаратові надавали змінного натягу від 0 до 50 мН. Зазвичай у разі градуйованих навантажень збільшення вантажу здійснювали з кроком 5 мН після досягнення препаратом рівноважного значення довжини ($\Delta L = L - L_п \approx$ const).

Реєстрацію сигналів проводили, використовуючи електричний потенціометр Н339. Значення відносної деформації представляли як відношення: $[(L - L_п)/L_п]$, де $L_п$ – значення довжини препарату в ненавантаженому стані, L – поточне значення довжини гладеньком'язового препарату.

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики із використанням програми OriginPro 8. Перевірку вибірок на їхню приналежність до нормально розподілених генеральних сукупностей здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми значеннями двох вибірок використовували *t*-критерій Стьюдента для незалежних груп даних, у разі одночасного порівняння більшої кількості вибірок – дисперсійний аналіз. Аналіз достовірності апроксимації даних лінійною функцією, а також нелінійними (експоненційними) функціями здійснювали із використанням F-критерію Фішера; коефіцієнти кореляції (r) та коефіцієнти детермінації (R^2) були не нижчими за 0,95–0,96. У всіх випадках достовірними вважали результати за умови значення ймовірності P менше 5% ($P < 0,05$). Результати представлені як середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього (M±m), n – кількість дослідів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Механічні властивості гладеньких м'язів шлунка щура. Криві „навантаження–деформація" гладеньком'язових смужок при фізіологічній температурі (37°C), зареєстровані в режимі сталого навантаження

Для дослідження механічних властивостей гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту було обрано кільцеві смужки антрального відділу шлунка щура. Нас цікавили механокінетичні властивості цих гладеньких м'язів, зокрема їх термо- та механочутливість, оскільки у процесі харчування температура й об'єм їжі можуть змінюватись у досить широких межах, що, ймовірно, може позначатися на їх функціонуванні.

На цьому етапі, за фізіологічної температури (37°C) було здійснено реєстрацію ізотонічного збільшення довжини гладеньком'язових смужок (ГМС) в умовах різних навантажень (від 5 до 40 мН із кроком 5 мН). Із кривих зміни довжини препаратів (ΔL) визначали максимальний (рівноважний) розтяг препаратів і час, за який він досягався (рис. 1, *А*). Варто відзначити, що загалом графічна залежність зміни ΔL в часі описується сумою двох експонент (R^2 = 0,99) (рис. 1, *Б*), перша з яких відповідає швидкій (імовірно, описує пружну деформацію м'яза) та друга – повільній (імовірно, описує високоеластичну деформацію м'яза) складовим процесу деформації:

$$\Delta L = A_1 \cdot \left(1 - e^{-t/s1}\right) + A_2 \cdot \left(1 - e^{-t/s2}\right) \quad (1),$$

де A_1 та A_2 – амплітудні константи відповідно швидкого та повільного процесів зміни довжини; t – поточне значення часу; s_1 та s_2 – часові константи (константи швидкості) відповідно швидкого та повільного процесів зміни довжини м'язового препарату.

Виявилося також, що залежність показників рівноважного розтягу препаратів ΔL від навантаження апроксимувались моноекспоненційною функцією, яка має тенденцію до насичення по силі (R^2 = 0,99, рис. 2, *А*). Час встановлення постійної довжини препаратів при поодинокому навантаженні (τ) був у зворотній залежності від величини вантажу. Так, при невеликих навантаженнях (5–15 мН) рівновага встановлювалась у середньому через 2,5 хв, тоді як навантаження понад 20 мН зменшувало цей показник (τ) майже удвічі (рис. 2, *Б*).

При постійній температурі 37°C послідовне навантаження ГМС (5–50 мН із кроком 5 мН) супроводжувалося збільшенням довжини препаратів, причому за даних умов сумарне значення ΔL достовірно не відрізнялося від величини розтягу у разі поодиноких навантажень.

Отже, зміна довжини ΔL м'язових препаратів антрального відділу шлунка моноекспоненційно залежить від величини навантаження P, але у кінетичному аспекті апроксимується сумою двох часових експонент: „швидкою", що, ймовірно, відповідає пружній деформації ГМС, та „повільною", головний внесок у яку найімовірніше робить високоеластична деформація м'яза.

Високоеластична деформація гладеньких м'язів шлунка щура за умови одноразового (P = 5 мН) та послідовного (P = 5–50 мН) навантаження. Ізотерми високоеластичної деформації ГМС

Як згадувалося вище, температура є фактором, який значною мірою впливає на функціонування м'язів. Зокрема, накопичено значний масив даних (які, однак, досить суперечать одне одному) щодо впливу температури їжі (рідини і твердих часток) на функціонування шлунка людини і тварин, зокрема, на ефективність його секреторної активності та спустошення [18, 26, 27, 31]. У роботах W.M. Sun з колегами показано, що вживання як охолодженої (4°C), так і рідини з підвищеною температурою (50°C), призводить до пригнічення активності антрального відділу

шлунка (на відміну від протилежного ефекту в пілоричному відділі); охолодження достовірно (протягом перших 10 хв від початку дії охолодженої рідини) знижує ефективність спустошення шлунка [26, 27]. За умови вживання охолодженого напою (4°С) температура рідини, яка надходить у шлунок, становить близько 21°С, а з часом (протягом 10 хв) зростає до 30–32°С і за півгодини досягає 37°С. При вживанні гарячого напою (50°С) температура шлунка спочатку збільшується до 43°С, а за 15 хв нормалізується. Загалом, нагрівання шлунка людини до 47–52°С супроводжується появою дискомфортних, больових відчуттів [31].

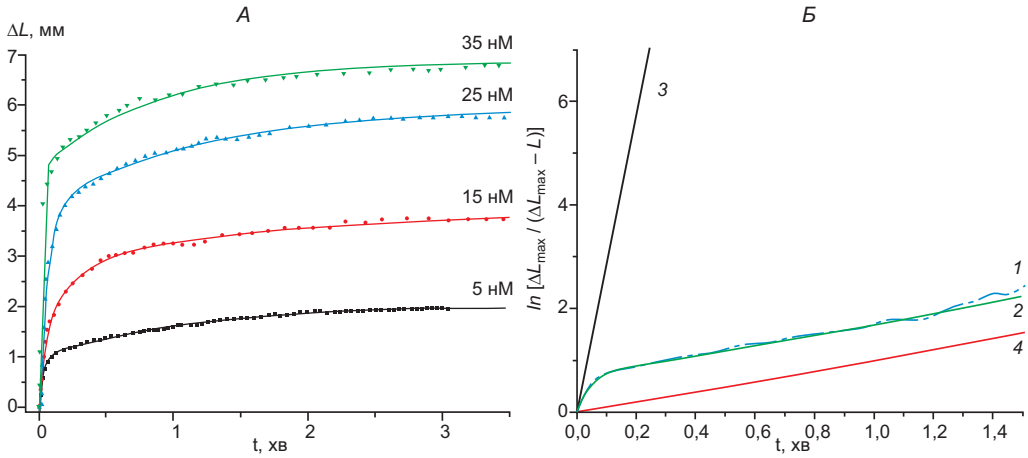

Рис. 1. Ізотонічне збільшення довжини гладеньком'язових смужок шлунка щура в умовах різних навантажень (5, 15, 25 та 35 мН) за температури 37°С: *А* – типові кінетичні криві високоеластичної деформації препаратів; *Б* – лінеаризація кривих деформації гладеньком'язових препаратів у координатах {*ln* [$\Delta L_{max}/(\Delta L_{max}–L)$]; *t*} (на прикладі кривої деформації смужки навантаженням 5 мН): *1* – перетворення у відповідних координатах експериментальної кривої (наведена на рис. 1, *А*, навантаження 5 мН); *2* – перетворення у відповідних координатах теоретично розрахованої згідно з рівнянням (1) повної кривої деформації; *3* – лінеаризація теоретично відокремленої „швидкої" складової процесу деформації; *4* – лінеаризація теоретично відокремленої «повільної» складової процесу деформації препарату

Fig. 1. Isotonical lengthening of the rat stomach smooth muscle strips in the conditions of different loading (5, 15, 25 and 35 mN) at the temperature 37°C: *A* – typical kinetic curves of viscoelastic deformation of muscle strips; *Б* – linearizing of curves of deformation of smooth muscle preparations in coordinates {*ln* [$\Delta L_{max}/(\Delta L_{max}–L)$]; *t*} (on the example of the curve of deformation under loading of 5 mN): *1* – transformation to corresponding coordinates of experimental curve (curve shown in fig. 1, *A*); *2* – transformation to corresponding coordinates of the theoretically expected according to equalization (1) full deformation curve; *3* – linearizing of the theoretically expected „fast" constituent of curve deformation; *4* – linearizing of the theoretically expected „slow" constituent of curve deformation

Таким чином, для досліджень нами було обрано діапазон температур, який є максимально наближеним до можливих значень у шлунку людини, які досягаються при звичайному харчуванні (наприклад, при вживанні прохолодних напоїв).

На даному етапі досліджень початково здійснювали аналіз впливу температури (діапазон 22–43°С із кроком 3°С та подальше збільшення на 4°С до 48°С) на кінетичні характеристики високоеластичної деформації ГМС за умови прикладання фіксованого навантаження 5 мН. Як видно з рис. 3, при незначній деформації м'язів (відповідає значенню $[(L–L_п)/L_п]$<0,25–0,3) спостерігався температурозалежний ефект: мінімальні значення відносної деформації $[(L–L_п)/L_п]$ мали місце за

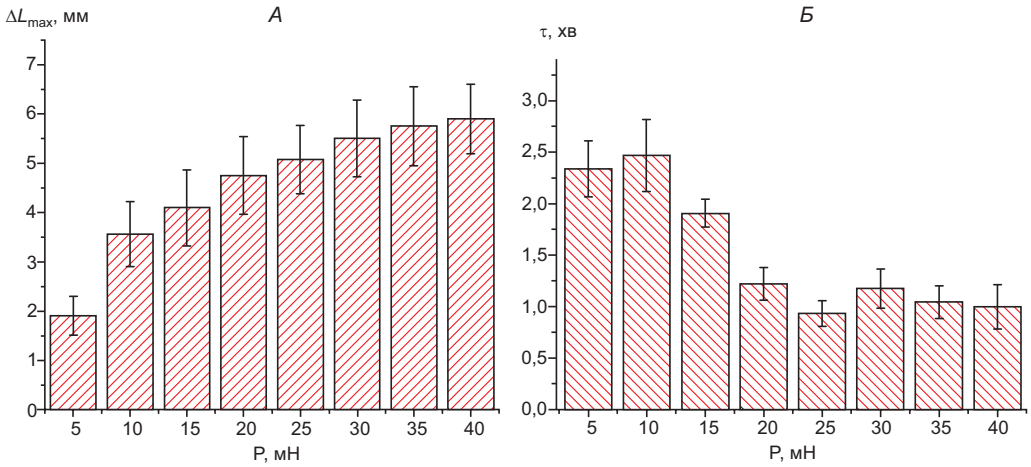

Рис. 2. Залежність кінетичних характеристик високоеластичної деформації кільцевих гладеньком'язових смужок шлунка щура від навантаження (за температури 37°C). *А* – показники максимальної (рівноважної) деформації ΔL_{max} препаратів. За нуль прийнято довжину препаратів у ненавантаженому стані; *Б* – значення часу τ досягнення препаратами рівноважного значення довжини. Дані представлені як M±m, n = 5

Fig. 2. The dependence of kinetic characteristics of viscoelastic deformation of the rat stomach smooth muscle strips on loading (at the temperature 37°C). *A* – the indexes of maximal (equilibrium) deformation ΔL_{max} of muscle preparations. A zero value is length of preparations in the unloaded state; *Б* – index of time τ of achievement by muscle preparations of equilibrium value of length. Data are presented as M±SE, n = 5

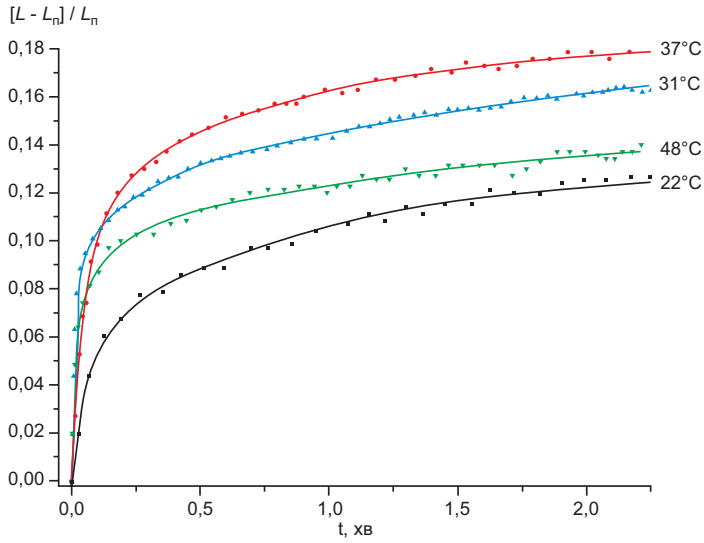

Рис. 3. Ізотерми високоеластичної деформації гладеньких м'язів шлунка щура при постійному навантаженні 5 мН (наведено криві, зареєстровані при 22, 31, 37 та 48°C). На рисунку подані усереднені тренди (n = 5–9)

Fig. 3. Isotherms of viscoelastic deformation of the rat stomach smooth muscle strips at a constant load 5 mN (the curves registered at 22, 31, 37 and 48°C are shown). On a picture averaged trends are shown (n = 5–9)

низьких температур (22°C), а найбільші – при наближених до внутрішньої температури в організмі (37°C). Таким чином, на вантажах, які відповідають фізіологічним, і при температурах, наближених до внутрішньої температури організму, гладенькі м'язи відповідають максимальною здатністю до високоеластичної деформації. В цілому ж можна стверджувати, що високоеластична деформація гладеньких м'язів шлунка є температурозалежною.

За умови послідовного ступінчатого навантаження гладеньком'язових препаратів шлунка щура в діапазоні від 5 до 50 мН (із кроком 5 мН) мав місце температурозалежний ефект зміни високоеластичної деформації (окремі усереднені ізотерми високоеластичної рівноважної деформації наведено на рис. 4). Так, загалом, у діапазоні температур від 22 до 31°C спостерігалося зміщення ізотерм деформації у бік більших значень $[(L–L_п)/L_п]$, а далі за температур понад 31°C мав місце протилежний ефект (дані не проілюстровано).

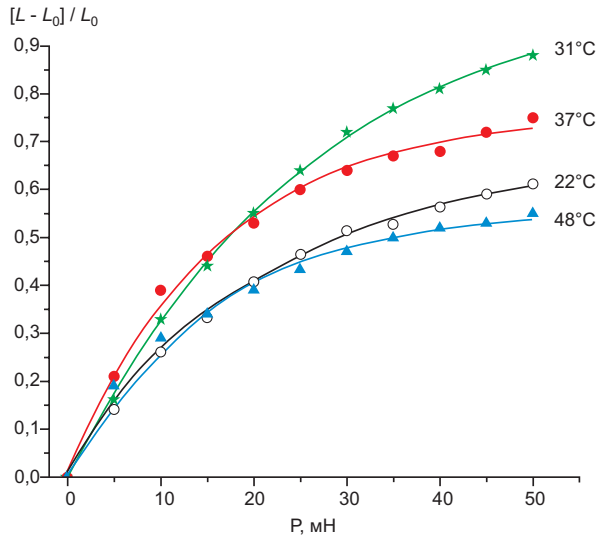

Рис. 4. Ізотерми високоеластичної рівноважної деформації гладеньких м'язів шлунка щура за умов послідовного ступінчастого навантаження (5–50 мН із кроком 5 мН). На рисунку подані усереднені тренди (n = 5–9)

Fig. 4. Isotherms of viscoelastic deformation of the rat stomach smooth muscle strips at a stepped load (5–50 mN with a step there is a 5 mN). On a picture averaged trends are shown (n = 5–9)

Загалом, одержані дані вказують на те, що за умови помірного охолодження м'язів шлунка їх жорсткість є вищою, ніж за температур, наближених до значень внутрішнього середовища організму. За температур понад 40°C значення відносної рівноважної деформації знижується, що, ймовірно, пов'язано із розвитком теплової денатурації білків, а також із наявністю за цих умов температурного екстремуму АТФ-гідролазної активності гладеньком'язового міозину (45°C) [1].

Гістерезисні кінетичні ефекти у разі поодинокого навантаження і розвантаження гладеньком'язових препаратів шлунка щура за фізіологічної температури (37°C)

Важливим аспектом термомеханокінетичних властивостей гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту є їхня здатність не лише деформуватись у відповідь на навантаження, але й відновлювати свою довжину після зняття вантажу. Тож на наступному етапі було досліджено ефективність відновлення довжини ГМС після досягнення стаціонарного значення ΔL при поодинокому навантаженні. Для цього препаратові швидко (1–2 с) надавали фіксованого навантаження P, а після виходу значення $[(L–L_п)/L_п]$ на постійний у часі (рівноважний) рівень навантаження миттєво

знімали і реєстрували укорочення смужки. Так, за фізіологічних умов (температура 37°С, помірне навантаження 5 і 10 мН), як уже зазначалося, довжина гладенькоm'язових препаратів досягала субстаціонарного рівня за період τ близько 2,5–3 хв. Після швидкого вилучення навантаження реєстрували укорочення ГМС із подальшим виходом на постійне значення довжини, яке становило близько 35–45% відносно $[(L–L_п)/L_п]$ за час 4–6 хв (у разі навантаження 5 мН це проілюстровано на рис. 5, *А*). Варто відзначити, що у разі більших навантажень викликали такі деформації препаратів, після яких зняття вантажу призводило до відновлення довжини із приблизно однаковою ефективністю: у середньому на третину відносно $[(L–L_п)/L_п]$ за час 3–5 хв (це проілюстровано на рис. 5, *Б*; як приклад обрано навантаження і розвантаження препарату вантажем 35 мН). Таким чином, еластичні властивості тканини гладеньких м'язів дають змогу достатньо добре адаптуватися до різних навантажень за фізіологічних температур.

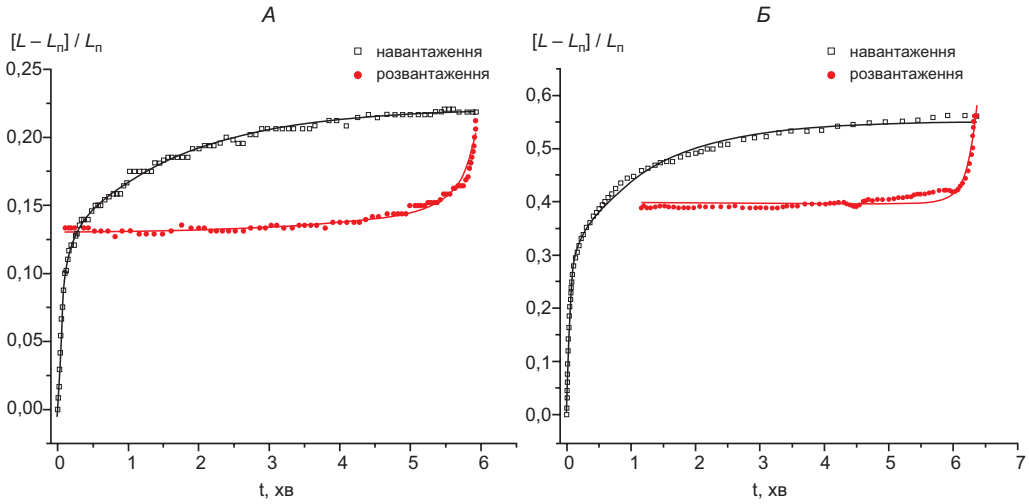

Рис. 5. Кінетичні криві гістерезису у випадку напруження (навантаження) і релаксації (розвантаження) гладеньком'язових препаратів шлунка щура. На рисунку наведено приклад типових кривих для навантажень 10 мН (*А*) і 35 мН (*Б*), (n = 5)

Fig. 5. Kinetic curves of hysteresis at stress (loading) and relaxation (unloading) of rat stomach smooth muscle strips. Typical trends are shown (n = 5): 10 mN (*A*), 35 mN (*Б*), (n=5)

Гладеньком'язовий шар формує структурно-функціональну основу органів травної системи, і його механокінетичні властивості значною мірою визначають повноцінну роботу шлунково-кишкового тракту. Як зазначалося вище, значна кількість сучасних клінічних досліджень пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту проводиться манометрично і тензометрично, а результати таких досліджень не тільки мають прикладне значення, але також дають змогу виявляти фундаментальні закономірності нормального функціонування або патогенезу в живих системах [5, 13].

Досліджені у роботі багатоклітинні препарати дають змогу досить адекватно відтворити складну структуру гладеньких м'язів. Загалом, механічні властивості таких багатокомпонентних систем визначаються багатьма факторами, серед яких – кількісне представлення і механічні властивості окремих складників, відносне

розташування цих компонентів у системі та їх взаємодія між собою. Зокрема, важливу роль у формуванні еластичних властивостей шлунка і кишечника відіграють наявні тут у великій кількості сполучнотканинні елементи, зокрема колаген, вміст якого у гладеньких м'язах приблизно втричі більший, порівняно з поперечно-посмугованими м'язами [25]. Нещодавні дослідження вказують також на те, що в явищі пасивного напруження вісцеральних гладеньких м'язів є також внесок роботи актоміозинових комплексів (актоміозинові містки, що здійснюють повільний функціональний цикл – slowly cycling actomyosin cross bridges) [24].

Також на еластичність гладеньких м'язів впливають фізико-хімічні фактори середовища та генетично детерміновані процеси: концентрація іонів Ca^{2+}, температура (її зниження супроводжується підвищенням напруження, збільшенням коефіцієнта жорсткості гладеньких м'язів, зокрема, трахеї та портальної вени), напруження кисню (так, гіпоксія порівняно з нормоксією підвищує жорсткість препаратів трахеї), а також вікові та фенотипові зміни (як показано для відносного складу і міжкомпонентних зв'язків у тканинах аорти вівці у віковому аспекті, а також під час вивчення до- і післяпологових змін у матці щурів) [4, 8, 25, 28].

Термочутливість тканин опосередковується різноманітними неселективними катіонними каналами родини TRP, які, залежно від типу, активуються охолодженням або нагріванням. Так, холодова рецепція здійснюється за участі TRPM8- (активуються при зниженні температури менше 28–25°C) та TRPA1-рецепторів (активні при температурах менше 18°C). На нагрівання реагують TRPM 4- і 5-, а також TRPV-канали: V4 (> 25°C), V3 (> 32°C), V1 (> 43 °C) та V2 (> 52°C) [14]. Відомо, що у гладеньких м'язах шлунково-кишкового тракту експресуються TRPV2- (в пейсмекерах) та TRPM8-канали. Для останніх доведена локалізація у плазматичній мембрані та мембранах внутрішньоклітинних структур, зокрема, саркоплазматичного ретикулуму [6]. На препаратах гладеньких м'язів шлунка щура було показано, що індуковане холодом скорочення, яке градуально збільшувалося при зниженні температури від 37 до 5°C, принаймні на 65% визначалося внутрішньоклітинними джерелами Ca^{2+} й обумовлювалося Rho-тирозинкіназа-опосередкованою активацією TRPM8-каналів [20]. Отже, у разі нашого експерименту можна міркувати про ймовірний внесок також і TRP-каналів у базальне напруження ГМС, особливо у разі температур 22–28°C; можливо, саме з їх інактивацією пов'язане збільшення здатності до деформації, яке спостерігалося при 31°C (рис. 4).

У нашому дослідженні було показано, що всі параметри високоеластичної деформації залежать від температури (рис. 3–4). Так, показник відносної деформації $[(L–L_п)/L_п]$ із підвищенням температури на 15°C (від помірного охолодження 22°C до норми 37°C) збільшувався у середньому на 23%. Подальше підвищення температури до 48°C викликало протилежний ефект, спричиняючи зменшення $[(L–L_п)/L_п]$ у середньому на 27% порівняно зі значенням, яке спостерігалося за фізіологічно нормальної температури (рис. 4). Розрахунок відносної зміни середніх значень коефіцієнта жорсткості (dP/dL) виявив, що як помірне охолодження гладеньких м'язів шлунка (22°C), так і їх нагрівання (48°C) викликає його підвищення в межах близько 34% порівняно зі значенням при 37°C. Справді, дані літератури вказують на те, що помірне охолодження м'язових препаратів як поперечно-посмугованих (серцевий м'яз кішки), так і гладеньких м'язів (трахея собаки, портальна вена щура), переважно спричиняє незначне, але вірогідне підвищення жорсткості (хоча у поодиноких випадках мало місце, навпаки, її зниження) [10, 16, 21, 22].

ВИСНОВКИ

Таким чином, у роботі здійснено кількісний аналіз температурних ефектів на механокінетичних кривих „деформація–час" (за фіксованих навантажень) та „навантаження–деформація" (при постійному та градуально-зростаючому навантаженні) кільцевих гладеньких м'язів шлунка щура. Встановлено, що значення відносної деформації $[(L–L_п)/L_п]$ препаратів – температурозалежний показник, найбільше значення якого спостерігається за фізіологічно значущих температур, тоді як температурні зсуви в обидва боки його знижують. Втім, відносно невелика термочутливість високоеластичної деформації вказує на те, що у фізичному сенсі у цьому процесі переважає, скоріше за все, пасивна складова. У рамках продовження цього дослідження планується здійснити аналіз термомеханокінетики гістерезисних явищ у гладеньких м'язах шлунка щура.

1. **Биофизические и биохимические методы исследования мышечных белков.** Составление, предисловие Г.П. Пинаев, В.Б. Ушаков. Ленинград: Наука, 1978. 259 с.
2. *Бордин Д.С., Валитова Э.Р.* **Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода: методические рекомендации № 50**. Под ред. д.м.н., проф. Л.Б. Лазебника. Москва: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2009. 24 с.
3. *Américo M.F, Ietsugu M.V., Romeiro F.G.* et al. Effects of meal size and proximal-distal segmentation on gastric activity. **World. J. Gastroenterol**, 2010; 16(46): 5861–5868.
4. *Bennett A.F.* Thermal dependence of muscle function. **Am. J. Physiol**, 1984; 247: R217–R229.
5. *Bharucha A.E., Hubmayr R.D., Ferber I.J.* et al. Viscoelastic properties of the human colon. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol**, 2001; 281: G459–G466.
6. *Boesmans W., Owsianik G., Tack J.* et al. TRP channels in neurogastroenterology: opportunities for therapeutic intervention. **Brit. J. Pharm**, 2011; 162: 18–37.
7. *Burdyga Th.V., Wray S.* On the mechanisms whereby temperature affects excitation-contraction coupling in smooth muscle. J**. Gen. Physiol**, 2002; 119: 93–104.
8. *Davis M.J., Meininger G.A., Zawieja D.C.* Stretch-induced increases in intracellular calcium of isolated vascular smooth muscle cells. **Am. J. Physiol**, 1992; 263 (Heart Circ. Physiol. 32): H1292–H1299.
9. *Ford M.J., Camilleri M., Wiste J.A.* et al. Differences in colonic tone and phasic response to a meal in the transverse and sigmoid human colon. **Gut**, 1995; 37: 264–269.
10. *Gibbs C.L., Loiselle D.S.* Effect of temperature on mechanical and myothermic properties of rabbit smooth muscle. **Am. J. Physiol**, 1980; 238 (Cell Physiol. 7): C49–C55.
11. *Gregersen H., Christensen J.* Gastrointestinal tone. **Neurogastroenterol. Mot**, 2000; 12: 501–508.
12. *Gregersen H., Kassab G.* Biomechanics of the gastrointestinal tract. **Neurogastroenterol. Mot**, 1996; 8: 277–297.
13. *Hellstrand P., Johansson B.* Analysis of the length response to a force step in smooth muscle from rabbit urinary bladder. **Acta Physiol. Scand**, 1979; 106: 221–238.
14. *Holzer P.* Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. **Pharm. Therap**, 2011; 131: 142–170.
15. *Kamm K.E., Stull J.T.* Activation of smooth muscle contraction. Relation between myosin phosphorylation and stiffness. **Science**, 1986; 232: 80–82.
16. *Klemt P., Peiper U.* The dynamics of cross-bridge movement in vascular smooth muscle estimated from a single isometric contraction of the portal vein: the influence of temperature and calcium. **Pfliigers Arch**, 1978; 378: 31–36.
17. *Kreis M.E., Kasparek M.S., Starlinger M.J.* et al. Recordings of Gastrointestinal Motility. **Digestion**, 2002; 66: 213–221.
18. *McArthur K.E., Feldman M.* Gastric acid secretion, gastrin release, and gastric emptying in humans as affected by liquid meal temperature. **Am. J. Clin. Nutr**, 1989; 49: 5l–54.

19. *Meiss R.A.* Mechanics of smooth muscle. **Advances in Organ Biology,** 2000; 8: 1–48.
20. *Mustafa S., Oriowo M.A.* Cooling-induced contraction of the rat gastric fundus: mediation via transient receptor potential (TRP) cation channel TRPM8 receptor and Pho-kinase activation. **Clinic. Exp. Pharm. Physiol**, 2005; 32: 832–838.
21. *Newman S., Cardinal L.R., Simmons B.* Mechanical properties of tracheal smooth muscle: effects of temperature. **Am. J. Physiol**, 1977; 233(3): C92–C98.
22. *Peiper U., Klemt P., Schleupner R.* The Temperature Dependence of Parallel and Series Elastic Elements in the Vascular Smooth Muscle of the Rat Portal Vein. **Pfliigers Arch**,1978; 378: 25–30.
23. *Quigley E.M.* Review article: gastric emptying in functional gastrointestinal disorders. **Aliment. Pharmacol. Ther**, 2004; 20(Suppl. 7): 56–60.
24. *Ratz P.H., Speich J.E.* Evidence that actomyosin cross bridges contribute to "passive" tension in detrusor smooth muscle. **Am. J. Physiol. Renal. Physiol**. 2010; 298: F1424–F1435.
25. **Smooth muscle: as assessment of current knowledge** / edited by E. Bulbring, A. Brading, A. Jones, T. Tomita. Great Britain: Butler & Tanner Ltd, 1981. 563 p.
26. *Sun W.M., Houghton L.A., Read N.W.* et al. Effect of meal temperature on gastric emptying of liquids in man. **Gut**, 1988; 29: 302–305.
27. *Sun W.M., Penagini R., Hebbard G.* et al. Effect of drink temperature on antropyloduodenal motility and gastric electrical activity in humans. **Gut**, 1995; 37: 329–334.
28. *Wells S.M., Langille B.L., Lee J.M., Adamson S.L.* Determinants of mechanical properties in the developing ovine thoracic aorta. **Am. J. Physiol**, 1999; 277 (Heart Circ. Physiol. 46): H1385–H1391.
29. *Won K.-J., Sanders K.M., Ward S.M.* Interstitial cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the stomach. **PNAS**, 2005; 102(41): 14913–14918.
30. *Yamakawa M., Harris D.E., Fay F.S., Warshaw D.* Mechanical Transients of Single Toad Stomach Smooth Muscle Cells. Effects of Lowering Temperature and Extracellular Calcium. **J. Gen. Physiol**, 1990; 95: 697–715.
31. *Villanova N., Azpiroz F., Malagelada J.-R.* Perception and gut reflexes induced by stimulation of gastrointestinal thermoreceptors in humans. **J. Physiol**, 1997; 502(1): 215–222.
32. *Zhao J., Gregersen H.* Tension and stress in the rat and rabbit stomach are location- and direction-dependent. **Neurogastroenterol. Motil**, 2005; 17: 388–398.
33. *Zhao J., Liao D., Chen P., Kunwald P., Gregersen H.* Stomach stress and strain depend on location, direction and the layered structure. **J. Biomechanics**, 2008; 41: 3441–3447.

THERMOMECHANOKINETICS OF VISCOELASTIC DEFORMATION OF SMOOTH MUSCLES IN THE RAT GASTROINTESTINAL TRACT. I. DYNAMIC PROPERTIES OF THE STRETCH IN STOMACH SMOOTH MUSCLES

O. V. Tsymbalyuk[1], ***S. O.Kosterin***[2]

[1]*Kyiv National Taras Shevchenko University, 64/13, Volodymyrska St., Kyiv 01601, Ukraine, e-mail: otsimbal@univ.kiev.ua*

[2]*Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, 9, Leontovych St., Kyiv 01601, Ukraine, e-mail: kinet@biochem.kiev.ua*

Functioning of the digestive system strongly depends on mechanical properties of smooth muscles that form the walls of the gastrointestinal tract organs. A quantitative analysis of temperature effects on the mechanokinetical curves „load-time" (at fixed loads) and „load-deformation" (with constant and gradual-increasing load) of rat stomach circular smooth muscles, in the work was carried out. Shows that the value of relative deformation $[(L–L_p)/L_p]$ of muscle preparations – the parameter that depends on temperature; their high values are observed with a physiologically-relevant tempera-

tures, whereas temperature shifts towards moderate cooling or heating it reduces. Increases in temperature up to 48°C had the opposite effect, it accompanied by decreasing of $[(L–L_p)/L_p]$ at an average of 27% compared with the value that occurred in 37°C. By calculation of the relative change in stiffness coefficient it is shown that a moderate cooling (22°C) and heating (48°C) gastric smooth muscles causes it to increase by an average of 34% compared with their value in 37°C. However, the relatively low thermosensitivity of viscoelastic deformation of stomach smooth muscles indicates that in the physical sense in this process is predominate a passive component.

Keywords: smooth muscle, stomach, thermomechanokinetics, strain, viscoelastic deformation.

ТЕРМОМЕХАНОКИНЕТИКА ВЫСОКОЭЛАСТИЧНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГЛАДКИХ МЫШЦ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА КРЫСЫ I. ДИНАМИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСТЯЖЕНИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ ЖЕЛУДКА

О. В. Цимбалюк[1], ***С. О. Костерин***[2]

[1]*Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко*
ул. Владимирская, 64/13, Киев 01601, Украина
e-mail: otsimbal@univ.kiev.ua

[2]*Институт биохимии им. О.В. Палладина НАН Украины*
ул. Леонтовича, 9, Киев 01601, Украина
e-mail: kinet@biochem.kiev.ua

Функционирование пищеварительной системы в значительной степени обусловлено механическими свойствами гладких мышц, которые формируют стенки органов желудочно-кишечного тракта. В работе произведен количественный анализ температурных эффектов на механокинетических кривых „деформация-время” (при фиксированных нагрузках) и кривих „нагрузка-деформация” (при постоянной и градуально-возрастающей нагрузке) кольцевых гладких мышц желудка крысы. Установлено, что относительная деформация $[(L–L_п)/L_п]$ препаратов – температурозависимый показатель, наибольшие значения которого наблюдаются при физиологически значимых температурах, тогда как температурные сдвиги в направлении умеренного охлаждения или нагревания его уменьшают. Так, показатель относительной деформации $[(L–L_п)/L_п]$ с возрастанием температуры на 15°C (от 22°C до 37°C) увеличивался в среднем на 23%. Повышение температуры до 48°C вызывало противоположный эффект, сопровождаясь уменьшением $[(L–L_п)/L_п]$ в среднем на 27% по сравнению со значением, которое имело место при 37°C. Расчет относительного изменения средних значений коэффициента жесткости показал, что как умеренное охлаждение гладких мышц желудка (22°C), так и их нагревание (48°C) вызывает его увеличение в среднем на 34% по сравнению со значением при 37°C. Однако относительно невысокая термочувствительность высокоэластичной деформации гладких мышц желудка крысы, вероятно, указывает на то, что в физическом смысле в этом процессе преобладает пассивная составляющая.

Ключевые слова: гладкие мышцы, желудок, термомеханокинетика, высокоэластичная деформация.

Одержано: 22.06.2012