

## ВЛИЯНИЕ ПОСТНАГРУЗКИ И ЗАДЕРЖКИ СТИМУЛЯЦИИ НА МЕДЛЕННЫЙ ИНОТРОПНЫЙ ОТВЕТ В НЕОДНОРОДНОМ МИОКАРДЕ

© 2016 г. А.Г. Курсанов\* \*\*, Р.В. Лисин\*, С.Ю. Хамзин\* \*\*, А.А. Балакин\*,  
Ю.Л. Проценко\*, О.Э. Соловьева\* \*\* \*\*\*

\*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская 106;

\*\*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,  
620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19;

\*\*\*Институт математики и механики УрО РАН, 620990, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 16

E-mail: alexander.kursanov@gmail.com

Поступила в редакцию 10.06.16 г.

Представлены результаты численного моделирования и физиологических экспериментов по исследованию зависимости интрамиокардиального медленного инотропного ответа в неоднородном миокарде от величины постнагрузки. В качестве простейшей экспериментальной и теоретической модели неоднородного миокарда использовались разработанные нами мышечные дуплеты. Показано, что степень выраженности медленного инотропного ответа возрастает с увеличением уровня постнагрузки и времени задержки активации между элементами дуплета. Согласно проведенному анализу это вызвано увеличением времени механического взаимодействия между элементами дуплета в изометрическую фазу сокращения. Это приводит к изменению индивидуальной сократимости, конфигурации потенциала действия, а также характеристик кинетики внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах каждой мышцы.

*Ключевые слова:* интрамиокардиальный медленный инотропный ответ, дуплет, постнагрузка, авторегуляция сократительной функции.

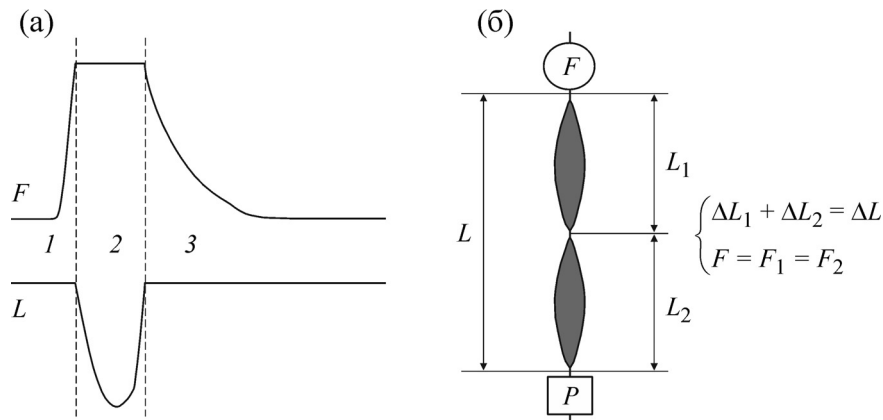
Хотя функциональная неоднородность миокарда достаточно хорошо документирована экспериментально и на клеточном, и на тканевом и на органном уровнях, ее роль в регуляции электрической и механической функции сердечной мышцы до сих пор недостаточно изучена. Ранее нами были разработаны простейшие экспериментальные и теоретические модели неоднородного миокарда тканевого уровня – мышечные дуплеты [1], объединяющие последовательно или параллельно соединенные мышечные элементы. В качестве элементов дуплета могут выступать препараты сердечной мышцы (биологические мышцы) или математические модели электрической и механической функции миокарда (виртуальные мышцы). При помощи метода дуплетов был открыт новый круг явлений, обусловленных механическим взаимодействием между неоднородными элементами миокарда, в частности, феномен тонкой подстройки функции элементов дуплета (tuning effect), закон сохранения сократимости дуплета, выявлены связи между последовательностью ак-

тивации элементов дуплета и его функцией [1], установлен новый тип медленного инотропного ответа в миокарде – интрамиокардиальный медленный ответ [2].

Известно, что сократимость сердечной мышцы зависит от условий ее сокращения: частоты, диастолического растяжения и механической нагрузки. Инотропный ответ сердечной мышцы на изменение условий, как правило, имеет две фазы – быструю и медленную. Медленный ответ развивается в течение десятков или сотен сократительных циклов. Известны медленные инотропные ответы сердечной мышцы на изменение частоты стимуляции – «лестница» Боудича [3], на растяжение [4], на изменение нагрузки при переключении с изометрического на изотонический режим сокращения [5]. Все эти виды медленных инотропных ответов являются результатом изменения внешних условий сокращения мышцы и сопровождаются увеличением уровня загрузки саркоплазматического ретикулула сердечных клеток кальцием [6,7].

Ранее нами был открыт принципиально новый тип медленного инотропного ответа в сер-

Сокращение: ВМ – виртуальная мышца.



**Рис 1.** Постнагрузочный режим сокращения последовательного дуплета. (а) – Показано изменение во времени силы  $F$  и длины  $L$  виртуального дуплета, сокращающегося под заданной нагрузкой  $P$ ; (б) – схема последовательного соединения мышц в дуплете и связь между длинами ( $L$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ) с силой ( $F$ ,  $F_1$ ,  $F_2$ ) элементов дуплета и дуплета в целом.

дечной мышце – интрамиокардиальный медленный ответ [2], который связан с длительным, от цикла к циклу, изменением инотропного состояния миокарда вследствие механического взаимодействия кардиомиоцитов, обусловленного временной неоднородностью их электрической и механической активности в ткани. Такая ситуация в интактном миокарде возникает, во-первых, вследствие неодновременного возбуждения удаленных участков ткани, а также вследствие неоднородности в активности самих кардиомиоцитов на молекулярно-клеточном уровне.

В нашей работе мы исследовали влияние механической нагрузки и задержки стимуляции между элементами дуплета на проявления интрамиокардиального медленного инотропного ответа в неоднородном миокарде и в рамках физиологических экспериментов на биологических дуплетах, и в численных экспериментах на виртуальных дуплетах. Важно, что все результаты, полученные в рамках данного исследования, сначала были получены и проанализированы в рамках математических моделей, и лишь затем предсказания модели были подтверждены в соответствующих физиологических экспериментах. Также в рамках моделей проанализированы и установлены потенциальные молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе макроскопических проявлений, наблюдаемых в экспериментах.

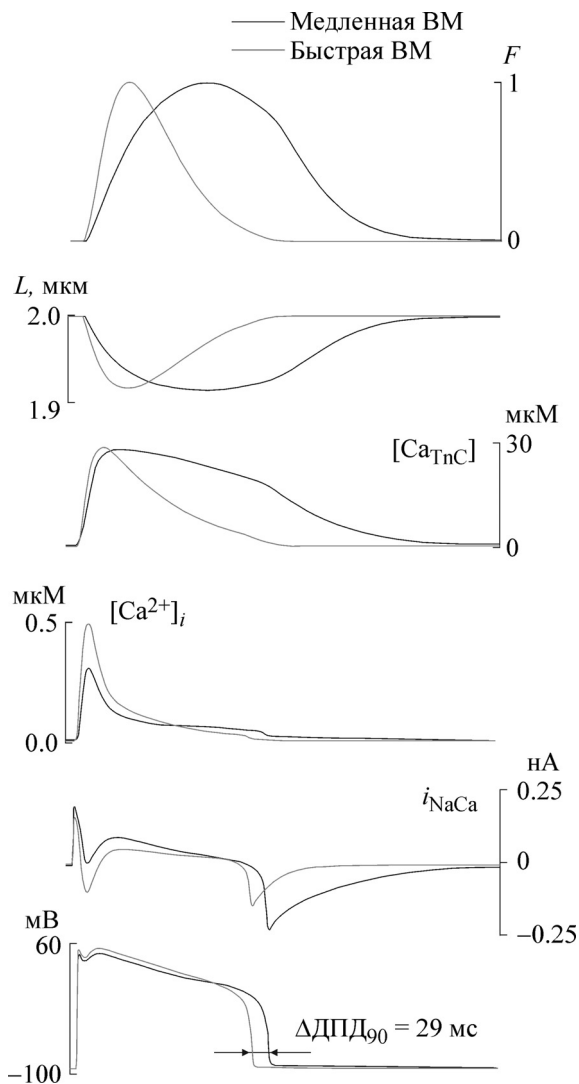
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе для исследования влияния постнагрузки и задержки стимуляции на интрамиокардиальный медленный инотропный ответ мы использовали разработанную нами ранее

модель последовательного дуплета [1], который состоит из пары динамически взаимодействующих мышц, соединенных конец в конец (рис. 1б).

Рассматривались постнагрузочные сокращения последовательного дуплета (рис. 1а). В условиях последовательного соединения конец в конец двух мышц указанные на рис. 1б соотношения между длинами и силами мышц устанавливаются автоматически в процессе их взаимодействия. В изометрическую фазу сокращения дуплета (рис. 1а, фаза 1), когда длина последовательной пары зафиксирована, наблюдается внутренне перераспределение длин мышц (см. ниже, рис. 3б, 5в), приводящее к выравниванию их сил в процессе взаимодействия. После того как сила дуплета (а значит, и сила каждой из мышц) достигнет уровня приложенной постнагрузки  $P$ , происходит переключение на изотонический режим сокращения дуплета (рис. 1а, фаза 2), при этом конец дуплета отпускают и мышцы начинают укорачиваться до некоторой конечно систолической длины, а потом растягиваться под заданной постнагрузкой до тех пор, пока длина дуплета не достигнет начального уровня. После этого длину дуплета фиксируют снова и далее он окончательно расслабляется в изометрическом режиме сокращения (рис. 1а, фаза 3).

Для моделирования неоднородности механической активности миокардиальных сегментов, объединенных в дуплет, использовались разные способы задания неоднородности элементов дуплета. Во-первых, мы объединяли в дуплет быстро и медленно сокращающиеся мышечные сегменты (далее быструю и медленную мышцы), моделируя региональную неоднород-



**Рис 2.** Изометрические сокращения медленной (черная линия) и быстрой (серая линия) виртуальных мышц (ВМ) в изоляции. Сверху вниз на панелях показаны: изометрическая сила  $F$  (нормированная); длина саркомера;  $[Ca_{TnC}]$ ,  $[Ca^{2+}]_i$ ,  $i_{NaCa}$  и трансмембранный потенциал действия.

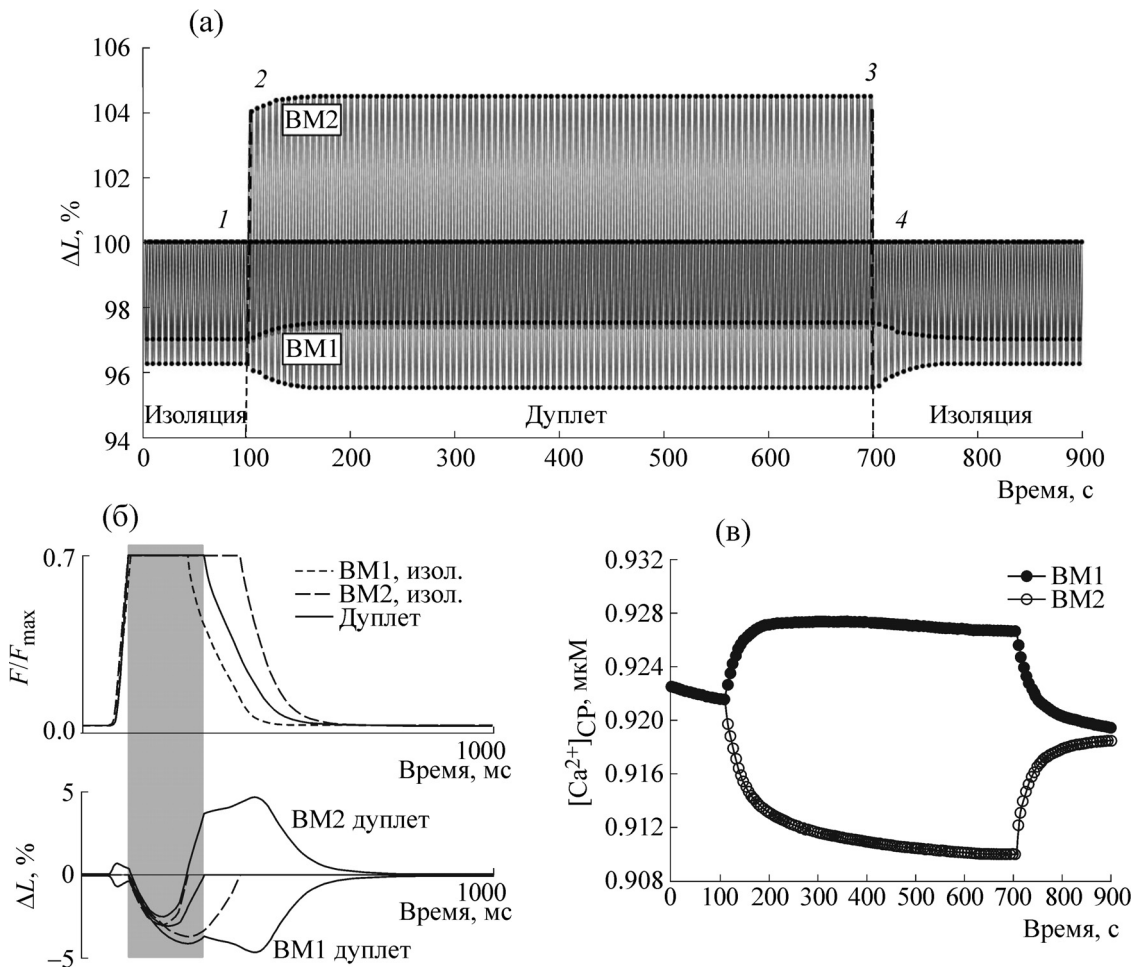
ность стенки желудочка (рис. 2). В рамках виртуального дуплета быструю и медленную мышцы имитировали благодаря соответствующему набору параметров модели кардиомиоцита Екатеринбург–Оксфорд [8]. При исследовании методом биологических дуплетов неоднородность характеристик сокращения элементов может быть усилена, например, благодаря воздействию на один из препаратов физиологически активными веществами или при помощи задания различной температуры физиологического раствора в изолированных друг от друга ванночках, в которых размещаются препараты. Так, мышца, сокращающаяся при более низкой температуре, более медленно развивает изомет-

рическое напряжение при любой заданной нагрузке, а также более медленно расслабляется по сравнению с ее партнером. Во-вторых, для моделирования физиологической или патофизиологической последовательности трансмуральной активации миокарда мы вводили различную временную задержку стимуляции от 0 до 100 мс одного или другого элемента дуплета.

В биологическом дуплете исследовалось взаимодействие двух последовательно соединенных изолированных препаратов миокарда – папиллярных мышц правого желудочка сердца крыс Wistar 5-месячного возраста массой тела 230–300 г, содержащихся согласно руководству по уходу и использованию лабораторных животных (НИН № 85-23, 1985 года).

Использовали основной изотонический раствор следующего состава (в мМ/л): KCl – 4,2, NaCl – 118,5, NaHCO<sub>3</sub> – 14,5, MgSO<sub>4</sub> – 1,2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2, глюкоза – 11,1, CaCl<sub>2</sub> – 2,5. Все реагенты производства Sigma-Aldrich (США). Постоянство pH раствора обеспечивал фосфатно-карбонатный буфер, барботируемый карбогеном (смесь газов O<sub>2</sub> – 95% и CO<sub>2</sub> – 5%).

Процедуру забора материала проводили в соответствии с требованиями этической комиссии по уходу и использованию животных ИИФ УрО РАН в соответствии с разработанной ранее методикой [9]. Перед экспериментом животным вводили гепарин (0,3 мл/кг), препятствующий образованию тромбов в коронарных сосудах. После умерщвления животного и вскрытия грудной клетки извлеченное сердце промывали изотоническим раствором, предварительно нагретым до 30°C и содержащим 30 мМ/л 2,3-бутандион монооксида (Sigma-Aldrich, США) для предотвращения изменения сократительных свойств препарата миокарда во время процедуры выделения [10,11]. Вскрывали правый желудочек и вырезали папиллярные мышцы или трабекулы. Для исследования выбирали тонкие препараты длиной 1,6–3,0 мм и диаметром 0,25–0,35 мм. Мышечные препараты помещали в изолированные ванночки экспериментальной установки с системой жизнеобеспечения и датчиками измерения силы/длины и стимулировали импульсами постоянного тока с частотой 0,33 Гц и при температуре 22°C в течение 40–60 мин до установления стабильных механических характеристик сокращения мышц. В течение этого периода времени 2,3-бутандион монооксид вымывался. Затем производили оценку сократимости препаратов. Для этого вычисляли отношение пассивной ( $F_{pac}$ ) к активной ( $F_{акт}$ ) составляющей развиваемой силы при начальной длине мышцы  $L = 0,95L_{max}$  ( $L_{max}$  – длина мышцы, при которой она генерирует максимальное



**Рис 3.** Медленный инотропный ответ в неоднородном виртуальном мышечном дуплете, состоящем из медленной (VM1) и быстрой (VM2) виртуальных мышц с задержкой стимуляции 40 мс и приложенной постнагрузкой 70%  $F_{max}$ . (а) – Переходный процесс поциклового изменения длин VM до и после объединения в дуплет, а также после его разъединения. Фаза 1 – «изоляция», виртуальные мышцы сокращаются в изоляции в стационарном постнагрузочном режиме. Фаза 2–3 – «дуплет», показывает изменение длины каждой из мышц после их объединения в последовательный дуплет. Фаза 4–5 – «изоляция», показывает переходный процесс восстановления амплитуды укорочения каждой из VM после разъединения дуплета. (б) – На панелях показан временной ход развития силы и деформации каждой из VM в дуплете (сплошные линии) и в изоляции (пунктирная линия) в стационаре. Серым цветом показана изотоническая фаза сокращения дуплета. (в) – Показано постепенное поцикловое изменение диастолического уровня  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме.

изометрическое сокращение). Если отношение  $F_{пас}/F_{акт} \leq 0,15$  и развиваемое ими напряжение составляло не менее 10 мН/мм<sup>2</sup>, то препараты использовали для исследования.

Взаимодействие между препаратами в постнагрузочном режиме сокращения осуществлялось под управлением разработанного нами программно-аппаратного комплекса [12].

Протокол исследования медленного инотропного ответа в виртуальных и биологических дуплетах был следующим (рис. 3). Перед формированием дуплета обе мышцы изолированно сокращались в изотоническом режиме сокращения в стационарном режиме при за-

фиксированной частоте стимуляции 0,33 Гц и при одинаковой начальной длине  $0,95L_{max}$  (рис. 3а, фаза 1). Затем мышцы объединяли в последовательный дуплет (рис. 3а, фаза 2) и регистрировали переходный процесс изменения амплитуды укорочения дуплета в изотоническом режиме его сокращения до установления нового стационарного состояния пары (рис. 3а, фаза 3). После этого мышцы разъединяли, возобновляли исходный изотонический режим сокращения каждой из мышц и фиксировали их инотропный ответ, обусловленный изменившимся сократительным потенциалом мышц вследствие их взаимодействия в дуплете (рис. 3а, фаза 4).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для исследования влияния постнагрузки и задержки стимуляции на медленный инотропный ответ (с использованием вышеописанного протокола) были проведены численные эксперименты с различной комбинацией постнагрузки  $P$  от 10 до 70%  $F_{\max}$  и задержкой стимуляции быстрой мышцы относительно медленной в 10, 40 и 100 мс. Во всех численных и физиологических экспериментах дуплет составляли таким образом, чтобы более медленная мышца стимулировалась первой, что соответствует нормальной последовательности активации в сердце, где первыми активируются более медленные клетки субэндокарда [13].

Рассмотрим пример влияния электрической и механической асинхронности мышц (с задержкой стимуляции 40 мс при постнагрузке 70%  $F_{\max}$ ) на сократительную активность мышц при их взаимодействии в дуплете и после его разъединения (рис. 3).

При объединении мышц в последовательный дуплет (рис. 3а, фаза 1–2) механическое взаимодействие в изометрической фазе сокращения дуплета приводит к увеличению амплитуды укорочения медленной мышцы VM1 и падению амплитуды укорочения у быстрой мышцы VM2. Данная тенденция сохраняется в течение десятка циклов сокращения мышц в дуплете, пока они не выходят на новый стационарный уровень. Видно, что в данном случае быстрая мышца VM2 большую часть сократительного цикла дуплета оказывается растянутой по сравнению с исходной длиной, при которой она сокращалась в изоляции (рис. 3б), а у медленной мышцы VM1, напротив, длина в течение всего цикла сокращения в дуплете короче длины в изоляции.

Для явной демонстрации влияния электрической асинхронности и механической нагрузки мы разъединяли мышцы после достижения стационарного режима сокращения дуплета и возвращали их к исходному режиму сокращения в изоляции (рис. 3а, фаза 3–4). На примере видно, что мышцы демонстрируют принципиально различный инотропный ответ на разъединение. Так амплитуда сокращения первой медленной мышцы VM1 начинает падать, пока не выйдет на исходный уровень, при котором она сокращалась в изоляции. Следовательно, ее сократительный потенциал увеличился в результате циклических деформаций, которые она претерпевала во время сокращений в дуплете. В то же время после разъединения амплитуда укорочения быстрой мышцы VM2, наоборот, начинает расти и также выходит на стационар-

ный уровень, наблюдаемый в изоляции. Таким образом, за время сокращения в дуплете эта мышца уменьшила свой сократительный потенциал.

Анализ внутриклеточных механизмов, лежащих в основе увеличения или уменьшения сократительного потенциала виртуальных мышц при их взаимодействии в дуплете, был нами ранее проведен в работе [2] для изометрического режима сокращения. В рассматриваемых постнагрузочных сокращениях дуплета аналогичные механизмы механо-электрической обратной связи обуславливают изменение сократительного потенциала мышц при их взаимодействии. Благодаря механическому взаимодействию между мышцами их электрическое возбуждение происходит в различных механических условиях. Динамическое перераспределение длин мышц в течение сократительного цикла приводит к возникновению разнонаправленных изменений внутриклеточных характеристик в них, в частности, конфигурации и длительности потенциала действия, а также характеристик кинетики внутриклеточного кальция.

На рис. 3в видно, что уровень диастолического кальция  $[Ca^{2+}]_{\text{CP}}$ , регистрируемый для быстрой и медленной виртуальной мышцы, согласуется с типом медленного инотропного ответа, наблюдаемого в этих виртуальных мышцах. При этом в медленной мышце VM1 происходит постепенное накопление кальция, обуславливающее положительный инотропный ответ этой мышцы после разъединения, а в быстрой мышце VM2 происходит постепенное снижение уровня кальция в клетке, что приводит к отрицательному инотропному ответу после разъединения. Поэтому в качестве показателя степени выраженности медленного инотропного ответа при изменении задержки стимуляции или механической нагрузки можно использовать изменение уровня  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме в последовательном дуплете по сравнению со стационаром в изоляции (рис. 4).

Из рис. 4 видно, что увеличение механической нагрузки и задержки стимуляции элементов дуплета приводит к накоплению большего количества  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме у VM1 и его большего сбросу у VM2, что сильнее меняет их сократительный потенциал и степень выраженности медленного инотропного ответа. Наибольшая выраженность изменения сократительного потенциала мышц наблюдалась при высоких значениях постнагрузки и большей задержке стимуляции между клетками.

Предсказания модели были проверены в целенаправленных физиологических эксперимен-

тах, протоколы которых были сформулированы на основе модельных результатов. Было проведено шесть экспериментов на папиллярных мышцах крыс при постнагрузке 30, 50 и 70%  $F_{max}$  с задержкой стимуляции 30 мс.

На рис. 5 показана экспериментальная запись интрамиокардиального медленного инотропного ответа, полученная при  $P = 70\% F_{max}$ . Поведение мышечных препаратов в изоляции, а также после объединения в дуплет качественно схожи с поведением виртуального неоднородного дуплета с задержкой стимуляции быстрой мышцы при той же постнагрузке, показанной на рис. 3. Как и в модели, элементы биологического дуплета имеют три фазы сокращения, качественно схожих с наблюдаемыми в численном эксперименте (рис. 5в). При этом наблюдались медленные переходные процессы при объединении мышц в дуплет и их разъединении, проявившиеся в изменении амплитуды укорочения каждой из них и дуплета в целом (рис. 5б).

Наибольшую выраженность данных эффектов мы наблюдали при высоких значениях постнагрузки. При низких значениях постнагрузки переходные процессы при взаимодействии мышц в дуплете и после разъединения были слабее (при 50%  $F_{max}$ ) или не наблюдались (при 30%  $F_{max}$ ). Это объясняется слабой выраженностью изменения инотропного статуса мышц при их взаимодействии в биологическом дуплете на низких значениях постнагрузки, когда время взаимодействия мышц друг с другом мало и условия сокращения мышц в дуплете близки к условиям для изолированных мышц. Это подтверждает сделанные на виртуальных дуплетах предсказания о том, что увеличение постнагрузки усиливает степень выраженности медленного инотропного ответа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в экспериментах на виртуальном и биологическом неоднородном дуплете было обнаружено, что вследствие динамического механического взаимодействия мышечных сегментов в течение сократительного цикла неоднородной миокардиальной системы возникают медленные инотропные ответы каждого ее элемента и системы в целом. При этом степень выраженности данных эффектов увеличивается с увеличением постнагрузки и задержки стимуляции между элементами системы.

В виртуальных и биологических дуплетах при последовательном соединении мышцы влияют друг на друга только в изометрическую фазу сокращения дуплета, что, естественно, отражается и на временном ходе последующего

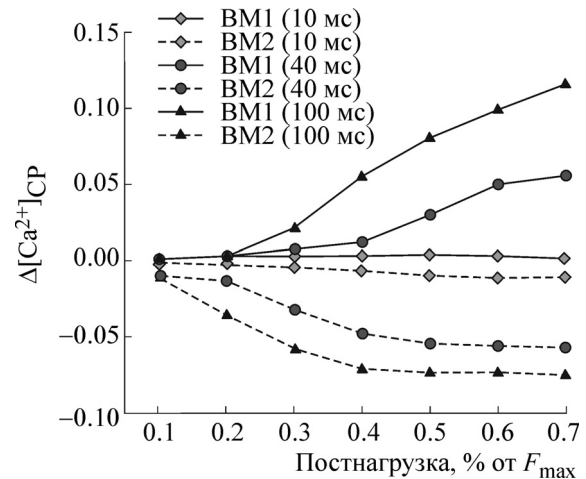


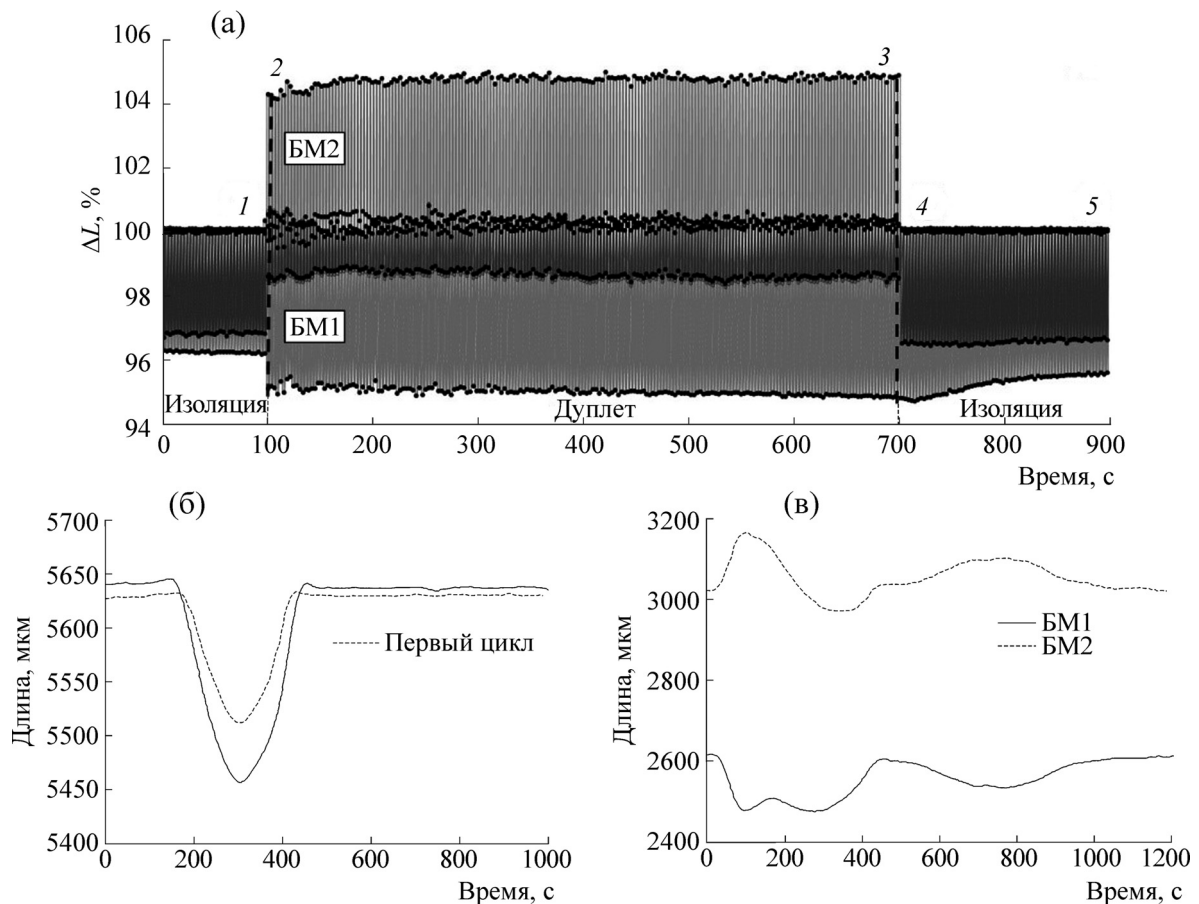
Рис 4. Изменение уровня  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме каждой из BM в последовательном дуплете по сравнению со стационаром в изоляции при различных значениях постнагрузки и задержки стимуляции между мышцами.

укорочения дуплета при заданной постнагрузке. Действительно, в течение предшествующей укорочению изометрической фазы, состояние мышц изменяется по-разному, что, в частности, проявляется в противоположенном изменении их длин, так что изотоническое укорочение мышц начинается при различных начальных длинах (рис. 3б, 5в). Соответственно продолжительность этой фазы и определяет последующее изменение инотропного статуса мышц при их взаимодействии в дуплете.

Время изометрической фазы сокращения определяется в первую очередь постнагрузкой (чем меньше постнагрузка, тем короче). Поэтому ее уменьшение приводит к снижению выраженности исследуемого эффекта. Это объясняет отсутствие переходных процессов, характерных для медленных инотропных ответов в амплитуде укорочения мышц при их взаимодействии в дуплете на низких значениях постнагрузки.

Кроме того, задержка стимуляции определяет время, при котором одна мышца может пассивно растягивать другую в изометрическую фазу сокращения дуплета. Этот факт объясняет увеличение инотропного ответа мышц при увеличении задержки стимуляции.

Также нужно заметить, что помимо факторов, перечисленных выше, на специфический ответ дуплета и степень количественной выраженности медленных изменений сократимости его элементов существенно влияет еще ряд факторов. Во-первых, это собственные электро-механические свойства мышечных элементов, во-вторых – последовательность их активации.



**Рис 5.** Экспериментальная запись интрамиокардиального медленного инотропного ответа биологического дуплета, состоящего из двух папиллярных мышц (БМ1 и БМ2) из правого желудочка сердца крысы, сделанная при постваздушке, равной  $70\% F_{\max}$ . (а) – Переходный процесс поцикловому изменению длин мышц до и после объединения в дуплет, а также после его разъединения. Фазы аналогичны рис. 3а. (б) – Временной ход изменения длины дуплета на первом и последнем цикле сокращения. (в) – Деформация каждой из мышц при их взаимодействии в дуплете в стационарном режиме сокращения.

Изучение влияния этих факторов является предметом наших будущих исследований.

Исследования эффектов взаимодействия клеток в модели ткани проводились при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-35-00005), экспериментальные и теоретические исследования интрамиокардиального медленного инотропного ответа – при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 14-01-00885).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O. Solovyova, L. B. Katsnelson, P. V. Kononov, et al., *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **115**, 115 (2014).
2. V. S. Markhasin, A. A. Balakin, L. B. Katsnelson, et al., *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **110**, 305 (2012).
3. H. P. Bowditch, *Physiol. Inst. Leipzig* **23**, 652 (1871).
4. W. W. Parmley and L. Chuck, *Am. J. Physiol.* **224**, 1195 (1973).
5. R. L. Kaufmann, M. J. Lab, R. Hennekes, et al., *Pflügers Arch.* **324**, 123 (1971).
6. J. C. Kentish and A. Wrzosek, *J. Physiol.* **506**, 431 (1998).
7. M. I. M. Noble and W. A. Seed, *Force Relationship of the Heart. Bowditch Revisited* (Cambridge University Press, 2011).
8. O. Solovyova, N. Vikulova, L. B. Katsnelson, et al., *Int. J. Bifurcation & Chaos* **13** (12), 3757 (2003).
9. Y. L. Protsenko, S. M. Routkevitch, V. Y. Gur'ev, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **289**, H2733 (2005).
10. E. Blanchard, G. Smith, D. Allen, et al., *Pflügers Arch.* **416**, 219 (1990).
11. S. Kettlewell, N. Walker, S. Cobbe, et al., *Exp. Physiol.* **89**, 163 (2004).
12. A. Balakin, R. Lisin, A. Smoluk, et al., *J. Biomed. Sci. Engineer.* **8**, 643 (2015).
13. P. P. Sengupta, B. K. Khandheria, J. Korinek, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 163 (2006).

## **Effects of Afterload and Stimulation Delay on Slow Force Response in Heterogeneous Myocardium**

**A.G. Kursanov\* \*\*, R.V. Lisin\*, S.Yu. Hamzin\* \*\*, A.A. Balakin\*,  
Yu.L. Protsenko\*, and O.E. Solovyova\* \*\* \*\*\***

*\*Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Pervomaiskaya ul. 106, Yekaterinburg, 620041 Russia*

*\*\*Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,  
ul. Mira 19, Yekaterinburg, 620002 Russia*

*\*\*\*Institute of Mathematics and Mechanics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
ul. Sof'i Kovalevskoi 16, Yekaterinburg, 620990 Russia*

This article presents the results of numerical simulations and physiological experiments on the dependence of intramyocardial slow force response on the value of afterload in heterogeneous myocardium. We used muscle duplexes as the simplest experimental and theoretical model of heterogeneous myocardium. It is shown that a degree of slow force response increases with the level of afterload and the time of stimulation delay between the elements of the duplex. According to the conducted research, this is due to an increase in the time of the mechanical interaction between the elements of the duplex in the isometric phase of the contraction. This leads to the change in individual contractility, configuration of action potential as well as characteristics of the kinetics of intracellular calcium in cardiomyocytes of interacting muscles.

*Key words: intramyocardial slow force response, duplex, afterload, autoregulation of contractile function*