



УДК 577.35

О. В. Цимбалюк, член-кореспондент НАН України С. О. Костерін

Застосування рівняння Віганда–Снайдера до термодинамічної інтерпретації високоеластичної деформації гладеньких м'язів шлунка

Із застосуванням рівняння Віганда–Снайдера здійснено термодинамічний аналіз високоеластичної деформації (Δl) кільцевих гладеньких м'язів антрального відділу шлунка щурів. Показано, що малі ($\Delta l/l_0 \approx 20\%$) розтягування гладеньком'язових смужок шлунка щурів (діапазон температур 22–48 °С) не супроводжуються змінами у впорядкованості тензометричної системи ($\Delta S = 0$). Такий самий феномен маємо і у випадку значних розтягувань ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$), але у більш вузькому діапазоні температур: понад 30 °С і менше 40 °С. При великих розтягуваннях гладеньком'язових смужок шлунка ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$) як при відносно низьких (22–30 °С), так і при відносно високих (понад 37 °С) температурах мають місце істотні структурні зміни в тензометричній системі. За цих умов спостерігається інверсія знаку ентропійних ефектів: $\Delta S > 0$ при $T < 31$ °С та $\Delta S < 0$ при $T > 37$ °С. Обговорюється зв'язок між виявленими термодинамічними ефектами і фізіологічними механізмами регуляції функціонування травного тракту.

Температура — фізичний фактор, який значною мірою визначає функціональні властивості біологічних систем. Скоротлива активність гладеньком'язових клітин також високочутлива до температури [1, 2]. Так, помірне охолодження здатне викликати інгібування регуляторних ензимів скоротливого апарату — кінрази та фосфорилази легких ланцюгів міозину (загалом це відображається у зниженні амплітуди та швидкості наростання та спаду сили скоротливих відповідей), а також сенситизувати скоротливі білки до Ca^{2+} [3, 4]. Підвищення ж температури понад фізіологічний рівень до деякої межі (до виникнення термоіндукованого порушення структури білків) супроводжується зростанням сили скорочення [5].

Гладенькі м'язи окремих органів фізіологічно адаптовані до значної варіабельності різноманітних фізичних параметрів. Так, функціонування верхніх відділів травної системи (зокрема, стравоходу і шлунка) супроводжуються, по-перше, постійними змінами тиску на стінки порожнин травного тракту, що створюється різними об'ємами харчових мас, і, по-друге, досить значно варіюючими показниками температури (зазвичай, від 20 °С — при вживанні охолоджених до 4 °С продуктів, до близько 50 °С — при споживанні гарячих напоїв) [6, 7]. Тому цілком зрозумілим є важливість дослідження термомеханокінетичних

© О. В. Цимбалюк, С. О. Костерін, 2013

та термодинамічних властивостей гладеньких м'язів, які формують стінки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, і особливо шлунка.

У наших попередніх роботах [8, 9] було здійснено комплексне вивчення термомеханокінетичних закономірностей високоеластичної деформації кільцевих гладеньких м'язів шлунка і товстого кишечника щурів. За результатами аналізу динамічних закономірностей розтягування гладеньких м'язів антрального відділу шлунка в умовах постійного та градуйованого навантажень (криві “навантаження–час” і “навантаження–рівноважна деформація” відповідно) встановлено їх термоіндуковану модуляцію.

У даному дослідженні ми мали на меті здійснити термодинамічний аналіз процесу високоеластичної деформації гладеньких м'язів шлунка щура, оцінивши напрямок зміни термодинамічних параметрів (внутрішньої енергії dU та ентропії dS) при різній величині розтягування Δl в умовах варіювання температури.

Матеріали і методи. Термодинамічні властивості розтягування м'язів досліджували на препаратах кільцевих м'язів антрального відділу шлунка щурів за описаною попередньо процедурою [9]. Мультиклітинному препарату надавали зростаючий натяг, який відповідав діапазону зміни сили від 0 до 50 мН (з кроком 5 мН), збільшуючи навантаження після досягнення препаратом рівноважного значення довжини ($\Delta l = \text{const}$). Величину відносної деформації гладеньком'язових препаратів розраховували як Δl ($\Delta l = l - l_0$, де l_0 — значення довжини препарату в ненавантаженому стані, l — поточне значення довжини гладеньком'язового препарату). Результати подано як “середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього”, n — кількість дослідів.

Результати та їх обговорення. Термодинамічний аналіз процесу розтягування гладеньком'язової смужки проводили відповідно до уявлень, викладених в [10]. Повну роботу деформації dA при розтягуванні м'яза під дією сили f на довжину $d\Delta l$ можна записати у вигляді $dA = -fd\Delta l - \pi d\Delta W$, де π — атмосферний тиск, ΔW — зміна об'єму м'яза.

Значення виразу для роботи розтягування $-dA$ береться зі знаком “–”, бо робота виконується над системою, а не системою. Будемо вважати, що при розтягуванні й скороченні м'яза його об'єм, якщо і змінюється, то дуже незначно (реально $-fd\Delta l/\pi d\Delta W \approx 10^3 \div 10^4$). Тоді $dA = -fd\Delta l$. Відповідно, для зміни внутрішньої енергії dU

$$dU = dQ - dA = TdS + fd\Delta l, \quad (1)$$

де dQ — тепловий ефект, dS — зміна ентропії, T — абсолютна температура (К).

Диференціюючи співвідношення (1) за величиною Δl за ізотермічних умов ($T = \text{const}$), будемо мати

$$f = \left(\frac{\partial U}{\partial \Delta l} \right)_T - T \left(\frac{\partial S}{\partial \Delta l} \right)_T. \quad (2)$$

Рівняння (2) — це рівняння Віганда–Снайдера [10]; в узагальненому вигляді воно характеризує зміну стану м'язового волокна при деформації.

На рис. 1 наведено декілька ізотерм (діапазон температур — 22–48 °С) залежності Δl від f (за рівноважних умов, час τ встановлення рівноваги — 3 ÷ 5 хв [8]) у випадку гладеньких м'язів антрального відділу шлунка щура. Як бачимо, збільшення температури в дослідженому діапазоні має нелінійний ефект — при її підвищенні з 22 до 31 °С спостерігається збільшення величини Δl (у середньому на 43%), а подальше нагрівання середовища інкубації гладеньком'язових препаратів супроводжується зменшенням відносної деформації

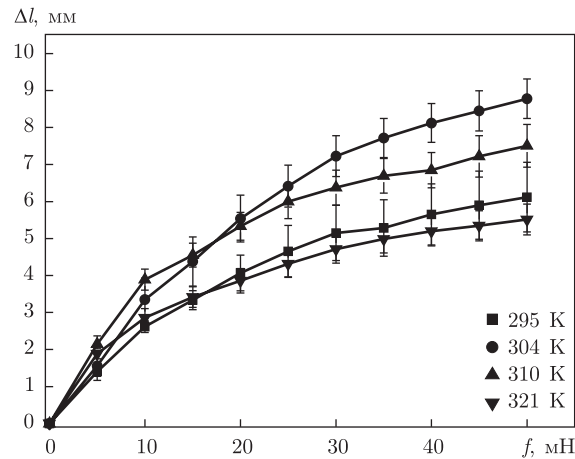


Рис. 1. Ізотерми рівноважного ($\tau = 3 \div 5$ хв) розтягування Δl гладеньком'язових смужок антрального відділу шлунка щура під дією сили f ($M \pm m$; $n = 5 \div 9$)

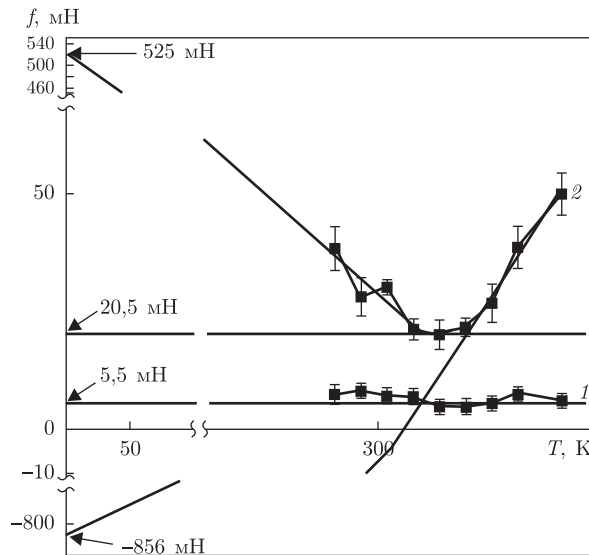


Рис. 2. Термодинамічна інтерпретація використання рівняння Віганда–Снайдера (2) з метою експериментального тлумачення високоеластичного рівноважного ($\tau = 3 \div 5$ хв) розтягування гладеньком'язових смужок антрального відділу шлунка щура під дією сили f ($M \pm m$; $n = 5 \div 9$): 1 – відносна деформація $\Delta l/l_0 = 20\%$; 2 – відносна деформація $\Delta l/l_0 = 50\%$

(розбіжність між середніми значеннями Δl при 31 та 48 °C становить близько 37%). Відносна деформація Δl м'язових смужок при 22 і 37 °C, а також – 37 і 48 °C у середньому становила відповідно 23 та 24,5%.

З графіків, наведених на рис. 1, можна одержати температурні залежності сили f у випадку різних значень Δl . Так, на рис. 2 маємо хід двох таких графіків при невеликих ($\Delta l/l_0 \approx 20\%$) (графік 1) та відносно великих ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$) (графік 2) величинах розтягування.

Відповідно до рівняння Віганда–Снайдера (2) та одержаних експериментальних результатів (рис. 2, табл. 1) проаналізуємо термодинамічний ефект, що спостерігається при високоеластичному розтягуванні гладеньком'язових смужок антрального відділу шлунка щурів.

Як можна бачити (див. рис. 2, графік 1; табл. 1), при малих розтягуваннях гладеньком'язової смужки шлунка ($\Delta l/l_0 \approx 20\%$) зміна внутрішньої енергії dU на одиницю довжини смужки Δl є величиною постійною та позитивною ($(\partial U/\partial \Delta l)_T \approx 5,5$ мН), тобто зі збільшенням Δl величина ΔU зростає лінійно (температура 22–48 °С). У той же час збільшення довжини препарату Δl не супроводжується зміною ентропії ΔS (бо $(\partial S/\partial \Delta l)_T = 0$). Отже, при малих деформаціях при всіх досліджених температурах (22–48 °С) має місце збільшення внутрішньої енергії гладеньком'язової смужки шлунка, що у подальшому (після зняття навантаження) може забезпечувати ефекти релаксації м'язової напруги щодо її повернення до початкового стану ($\Delta l = 0, l = l_0$). Важливо, що за таких умов не виявлено порушення структурованості ($\Delta S = 0$) гладенького м'яза.

Значно більш складними є термодинамічні ефекти, які спостерігаються у випадку істотних розтягувань ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$) (див. рис. 2, графік 2; табл. 1).

При значеннях температури нижче 31 °С зміна внутрішньої енергії на одиницю (зміни) довжини смужки Δl є позитивною та дуже значною: $(\partial U/\partial \Delta l)_T \approx 525$ мН. Тобто при значних розтягуваннях за умов відносно низьких температур (22–30 °С) збільшення ΔU із величиною Δl є лінійним. У той же час оскільки тангенс кута нахилу “лівого плеча” температурної залежності сили f є від'ємним, то $(\partial S/\partial \Delta l)_T > 0$, відповідно до рівняння Віганда–Снайдера (2). Отже, за вказаних температур при розтягуванні величина ентропії ΔS гладеньком'язового препарату буде зростати, тобто має місце збільшення неупорядкованості гладеньком'язової смужки.

У діапазоні температур понад 30 °С і нижче 40 °С за умов істотних розтягувань маємо, що $(\partial U/\partial \Delta l)_T \approx \text{const} = 20,5$ мН, тобто внутрішня енергія ΔU тензометричної системи лінійно збільшується із зростанням деформації. Однак за цих умов зміна ентропії практично не відбувається ($\Delta S = 0$).

І нарешті, при значеннях температури понад 37 °С зміна внутрішньої енергії ΔU лінійно спадає зі збільшенням розтягування: $(\partial U/\partial \Delta l)_T \approx -856$ мН. Такий ефект спостерігається на тлі зменшення ΔS при збільшенні деформації Δl (бо маємо, відповідно до рівняння Віганда–Снайдера (2), позитивний тангенс кута нахилу у випадку “правої” гілки температурної залежності сили f), тобто $(\partial S/\partial \Delta l)_T < 0$. Таким чином, у цьому випадку має місце збільшення впорядкованості гладеньком'язової смужки.

Таблиця 1. Термодинамічні ефекти (22–48 °С), що супроводжують високоеластичне розтягування гладеньком'язових смужок антрального відділу шлунка щурів за умов малих і великих деформацій (згідно з рівнянням Віганда–Снайдера)

Температура, °С	Напрямок зміни вільної енергії ΔU	Напрямок зміни ентропії ΔS
<i>Малі деформації ($\Delta l/l_0 \approx 20\%$)</i>		
22–48	$\left(\frac{\partial U}{\partial \Delta l}\right)_T = \text{const} > 0$	$\left(\frac{\partial S}{\partial \Delta l}\right)_T = 0$
<i>Великі деформації ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$)</i>		
<30	$\left(\frac{\partial U}{\partial \Delta l}\right)_T > 0$	$\left(\frac{\partial S}{\partial \Delta l}\right)_T > 0$
31–37	$\left(\frac{\partial U}{\partial \Delta l}\right)_T = \text{const} > 0$	$\left(\frac{\partial S}{\partial \Delta l}\right)_T = 0$
>37	$\left(\frac{\partial U}{\partial \Delta l}\right)_T < 0$	$\left(\frac{\partial S}{\partial \Delta l}\right)_T < 0$

Можемо міркувати про підгрунтя таких термодинамічних ефектів у фізіологічних механізмах регуляції функціонування травного тракту. Звичайно, використання ізольованих гладеньком'язових препаратів (з відсутньою слизовою оболонкою, яка містить велику кількість терморцепторів, а також із втраченими терморцепторами блукаючого нерва) накладає значні обмеження щодо можливості прямого перенесення наших результатів на рівень *in vivo*. Незважаючи на певні протиріччя в літературних даних щодо впливу їжі зі зниженою і підвищеною температурою на моторну, і зокрема, евакуаторну функцію шлунка, наші дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, за даними В. Сан з колегами [7], існує тісний лінійний зв'язок ($r = 0,98$) між внутрішньошлунковою температурою і швидкістю спорожнення шлунка у випадку великих об'ємів напоїв зі зниженою і нормальною температурами (на відміну від випадку надходження рідин з нормальною і підвищеною температурами). Отже, виявляються подібності в проявах реагування на різноспрямовані термічні впливи м'язів шлунка як на рівні наших модельних досліджень (ізольовані гладеньком'язові смужки), так і цілісного організму.

Таким чином, можна припустити, що значні деформації при зниженій температурі (тобто вживання великого об'єму охолодженої їжі) є несприятливими, пригнічувальними для функціонування шлунково-кишкового тракту. Водночас, вживання великих об'ємів теплої їжі (з температурою понад $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ і принаймні до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$) або незначних об'ємів їжі незалежно від температури ($22\text{--}48\text{ }^{\circ}\text{C}$) не викликає ускладнень з боку травного тракту. Зниження внутрішньої енергії ΔU та ентропії ΔS за умови харчування продуктами з надмірною температурою, ймовірно, пов'язано з різними діапазонами термоіндукованої деструкції білків гладеньких м'язів: зокрема, відомо, що при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ спостерігається максимальне значення АТФазної активності гладеньком'язового актоміозину (а при температурах понад $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, принаймні до $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, вона статистично не відрізняється від максимальної) [11], однак більшість інших клітинних ензимів при температурах понад $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ починають інактивуватися [12].

Отже, на підставі аналізу вищенаведених експериментальних результатів (див. рис. 1, 2; табл. 1) можна зробити такі висновки. Малі ($\Delta l/l_0 \approx 20\%$) розтягування гладеньком'язових смужок шлунка щурів (діапазон температур $22\text{--}48\text{ }^{\circ}\text{C}$) не супроводжуються змінами у впорядкованості тензометричної системи ($\Delta S = 0$). Такий самий феномен маємо і у випадку значних розтягувань ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$), але у більш вузькому діапазоні температур: понад $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ і нижче $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. При великих розтягуваннях гладеньком'язових смужок шлунка ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$) як при відносно низьких ($22\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$), так і при відносно високих (понад $37\text{ }^{\circ}\text{C}$) температурах мають місце істотні структурні зміни в тензометричній системі. За цих умов спостерігається інверсія знаку ентропійних ефектів: $\Delta S > 0$ при температурах нижче $31\text{ }^{\circ}\text{C}$ та $\Delta S < 0$ при температурах понад $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

1. Jaworowski A., Arner A. Temperature sensitivity of force and shortening velocity in maximally activated skinned smooth muscle // J. Muscle Res. Cell Motility. – 1998. – **19**. – P. 247–255.
2. Burke S., Abu-Wasel B., Eid A. et al. Differential effect of hyperthermia on nerves and smooth muscle of the mouse ileum // J. Surg. Oncol. – 2011. – **103**, No 1. – P. 92–100.
3. Mitsui T., Kitazawa T., Ikebe M. Correlation between high temperature dependence of smooth muscle myosin light chain phosphatase activity and muscle relaxation rate // J. Biol. Chem. – 1994. – **269**. – P. 5842–5848.
4. Burdyga Th. V., Wray S. On the mechanisms whereby temperature affects excitation-contraction coupling in smooth muscle // J. Gen. Physiol. – 2002. – **119**. – P. 93–104.
5. Sabeur G. Effect of temperature on the contractile response of isolated rat small intestine to acetylcholine and KCl: calcium dependence // Arch. Physiol. Biochem. – 1996. – **104**, No 2. – P. 220–228.

6. McArthur K. E., Feldman M. Gastric acid secretion, gastrin release, and gastric emptying in humans as affected by liquid meal temperature // J. Clin. Nutr. – 1989. – **49**, No 5. – P. 1–4.
7. 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**. – P. 302–305.
8. Цимбалюк О. В., Костерін С. О. Термомеханокінетика високоеластичної деформації гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту щура I. Динамічні закономірності розтягування гладеньких м'язів шлунка // Біол. студії. – 2012. – **6**, № 2. – С. 87–98.
9. Цимбалюк О. В., Костерін С. О. Термомеханокінетика високоеластичної деформації гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту щура II. Явище гістерезису у випадку розтягування гладеньких м'язів шлунка та товстого кишечника // Там само. – 2012. – **6**, № 3. – С. 5–17.
10. Politou A. S., Thomas D. J., Pastore A. The folding and stability of titin immunoglobulin-like modules, with implications for the mechanism of elasticity // Biophys. J. – 1995. – **69**. – P. 2601–2610.
11. Лабинцева Р. Д., Бобровська О. М., Бевза А. А., Костерін С. О. Вплив діелектричної проникності та температури середовища інкубації на гальмівний ефект еозину Y на АТР-азу актоміозину гладенького м'яза матки // Укр. біохім. журн. – 2009. – **81**, № 1. – С. 23–30.
12. Levitsky D. I., Rostkova E. V., Orlov V. N. et al. Complexes of smooth muscle tropomyosin with F-actin studied by differential scanning calorimetry // Eur. J. Biochem. – 2000. – **267**. – P. 1869–1877.

ННЦ “Інститут біології” Київського національного
університету ім. Тараса Шевченка
Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна
НАН України, Київ

Надійшло до редакції 27.11.2012

О. В. Цимбалюк, член-корреспондент НАН України **С. А. Костерін**

Применение уравнения Виганда–Снайдера к термодинамической интерпретации высокоэластичной деформации гладких мышц желудка

Применение уравнения Виганда–Снайдера проведен термодинамический анализ высокоэластичной деформации кольцевых гладких мышц антрального отдела желудка крыс. Показано, что малые ($\Delta l/l_0 \approx 20\%$) растягивания гладкомышечных полосок желудка крыс (диапазон температур 22–48 °C) не сопровождаются изменениями в упорядоченности тензометрической системы ($\Delta S = 0$). Такой же феномен наблюдается и при значительных растягиваниях ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$), но в более узком диапазоне температур: выше 30 °C и ниже 40 °C. При больших растяжениях гладкомышечных полосок желудка ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$) как при относительно низких (22–30 °C), так и при относительно высоких (выше 37 °C) температурах имеют место существенные структурные изменения в тензометрической системе. В этих условиях наблюдается инверсия знака энтропийных эффектов: $\Delta S > 0$ при $T < 31$ °C и $\Delta S < 0$ при $T > 37$ °C. Обсуждается связь между выявленными термодинамическими эффектами и физиологическими механизмами регуляции функционирования пищеварительного тракта.

O. V. Tsybalyuk, Corresponding Member of the NAS of Ukraine **S. O. Kosterin**

Application of the Wiegand–Snyder equation to thermodynamic interpretation of viscoelastic deformation of stomach smooth muscle

With using the Wiegand–Snyder equation, the thermodynamic analysis of a viscoelastic deformation of circular smooth muscle strips of rat's stomach (antral part) is performed. It is shown that a small ($\Delta l/l_0 \approx 20\%$) stretch of rat stomach smooth muscle strips (temperature range 22–48 °C)

is not accompanied by changes in the ordering of the tensometric system ($\Delta S = 0$). The same phenomenon is observed with a considerable stretching ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$), but in a narrower temperature range: above 30°C and below 40°C . For large strains, gastric smooth muscle strips ($\Delta l/l_0 \approx 50\%$) at relatively low ($22\text{--}30^\circ\text{C}$) and at relatively high (above 37°C) temperatures undergo substantial structural changes in the ordering of the tensometric system. Under these conditions, there is the inversion of the sign of entropy effects: $\Delta S > 0$ at temperatures below 31°C and $\Delta S < 0$ at temperatures above 37°C . The relation between the identified thermodynamic effects and the physiological mechanisms of regulation of the functioning of the digestive tract is discussed.