
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ УПРУГОСТИ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

© 2024 г. В. И. Капелько¹, В. Л. Лакомкин^{1, *}, А. А. Абрамов¹, А. В. Просвирнин¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. академика Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия

*E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.09.2023 г.

После доработки 05.12.2023 г.

Принята к публикации 08.12.2023 г.

Важнейшим свойством миокарда, определяющим наполнение левого желудочка (ЛЖ) сердца, является его растяжимость. Наиболее простым методом ее оценки является соотношение давления и объема ЛЖ в конце диастолы, однако оно может варьировать в широком диапазоне и сильно зависит от условий притока и сопротивления, что затрудняет оценку растяжимости. В работе сопоставлены шесть расчетных индексов диастолической упругости ЛЖ сердца, большинство которых основано на законе Гука, сравнивается их устойчивость, разбросы и коэффициенты корреляции с различными параметрами гемодинамики. Оказалось, что только индекс диастолической упругости № 4, учитывающий прирост упругости ЛЖ в течение диастолы, показал слабую зависимость от фракции выброса, частоты сокращений и других параметров гемодинамики ЛЖ сердца, что обосновывает его применимость при оценке растяжимости при патологии сердца, сопровождающейся различными изменениями гемодинамики.

Ключевые слова: растяжимость миокарда, расчетные индексы упругости левого желудочка сердца, коннектин (титин)

DOI: 10.31857/S0869813924020069, EDN: DJLYNL

ВВЕДЕНИЕ

Растяжимость миокарда является важнейшим свойством сердца, она определяет степень наполнения желудочков и, следовательно, величину ударного объема. При оценке сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) в различных гемодинамических ситуациях, а также для понимания патогенеза различных заболеваний сердца оценка растяжимости миокарда является одним из необходимых компонентов. Способы оценки растяжимости ЛЖ служили предметом исследования в ограниченном числе работ, в основном выполненных в клинике. «Золотым стандартом» измерения упругости сердца является соотношение давления и объема ЛЖ в конце диастолы в большом диапазоне притока к ЛЖ [1], однако этот подход является сложным и трудоемким процессом [2]. Более простым способом оценки диастолической упругости является определение соотношения между давлением в ЛЖ и его объемом в конце диастолы [3], однако он сильно зависит от притока и сопротивления.

Термином, наиболее часто используемым для описания пассивного механического поведения биологических материалов, является жесткость или упругость. Она

количественно определяет степень сопротивления объекта в ответ на приложенную силу. Податливость является обратной величиной упругости и количественно определяет деформируемость материала [2]. Упругий материал можно рассматривать как пружину, а его механическую реакцию можно описать законом Гука – «механическое напряжение в упруго деформированном теле прямо пропорционально относительной деформации этого тела». Закон выражается формулой $F_{упр} = k \cdot \Delta l$, где k – упругость тела. Соответственно $k = F_{упр} / \Delta l$. Применительно к ЛЖ эти величины пропорциональны величине конечного диастолического давления ($F_{упр}$) и приросту объема ЛЖ за диастолу, т. е. разности конечного и начального диастолического объема. Вместе с тем, поскольку эти величины не вполне идентичны применяемым в законе Гука, в данной работе, выполненной на крысах *in vivo*, были рассчитаны и другие возможные индексы на основе сведений о давлении и объеме ЛЖ. Лучшим индексом диастолической упругости может быть тот, который не должен зависеть от условий гемодинамики и колебаться в ограниченных пределах в однородной группе животных. Такой индекс в дальнейшем можно использовать для оценки растяжимости миокарда при различной патологии сердца. Цель работы состояла в сопоставлении различных индексов диастолической упругости ЛЖ и оценке степени их зависимости от условий гемодинамики.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы 12 крыс-самцов стока Wistar массой 350–400 г, возраст 5–6 месяцев. Животных содержали в биоклинике кардиоцентра в клетках по 5 голов со свободным доступом к сухим кормам и воде. Световой режим контролировался (12 ч освещения, 12 ч затемнения) при достаточной смене объемов воздуха и температуре 19–23°C.

Крысам внутрибрюшинно вводили наркоз Золетил-100 в дозе 5 мг/кг. Этого хватало для вставления всех катетеров. Если животное просыпалось, ему добавляли Золетил, разбавленный в 4 раза по 1–1.5 мг/кг. Выполняли катетеризацию ЛЖ при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018, вводимого через правую сонную артерию, и усилителя ADV500 (Transonic, Канада). Это позволяло получать одновременную информацию о давлении и объеме ЛЖ [4]. Во время P-V измерений для лучшего контроля за глубиной наркоза животных переводили на ингаляционный наркоз Изофлураном (1–2%-ный) с помощью наркозного аппарата Somno Suit фирмы Kent (США). Использовали программное обеспечение LabChart ADInstruments 8.1.2 (Австралия), позволявшее рассчитывать более 20 параметров сократительной функции в ходе сердечного цикла, в том числе максимальную скорость наполнения ЛЖ (dV/dt) и константу времени расслабления в изоволюмическом периоде – τ [5]. Для статистической обработки результатов измерений использовали алгоритмы, предоставляемые программой Microsoft Excel (2013). При расчете корреляций выполняли проверку данных на нормальность распределения. Во всех группах было обнаружено нормальное распределение. Вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.

Расчет индексов упругости ЛЖ

Индекс № 1. Наиболее употребительным способом оценки, особенно часто используемым клиницистами, является соотношение конечного диастолического давления (КДД) в ЛЖ и конечного диастолического объема (КДО), он определяется простым делением этих величин.

Индекс № 2. Второй индекс следует закону Гука, он вычисляется по формуле $\text{КДД} / (\text{КДО} - \text{НДО})$, т.е. разности между конечным и начальным диастолическим давлением (НДО).

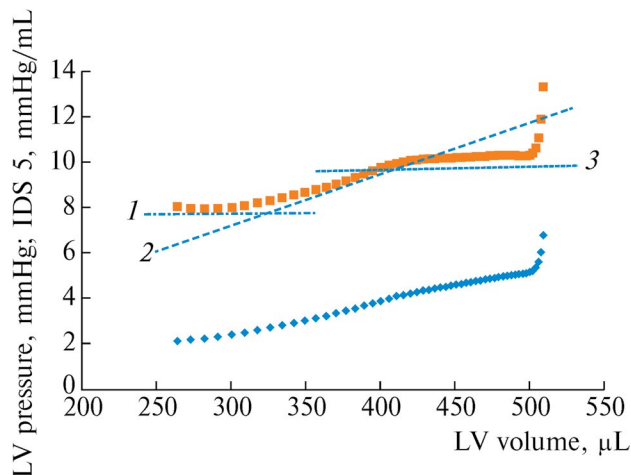


Рис. 1. Соотношение объема ЛЖ и давления в нем (нижняя кривая) во время диастолы, а также соотношение объема ЛЖ и расчетного индекса диастолической упругости № 5 (ИДУ, верхняя кривая) в течение диастолы. В начальном (1) и конечном (3) сегментах кривой ИДУ постоянен, а в средней части (2) индекс возрастает.

Индекс № 3. Третий индекс фактически является модификацией второго, только за силу растяжения применяется не КДД, а разность конечного и начального диастолического давления (НДД). Он имеет вид: $(КДД - НДД) / (КДО - НДО)$, и учитывает разность прироста давления и объема за диастолу [1].

Индекс № 4. Данный индекс также можно рассматривать как один из вариантов закона Гука. Он также учитывает разность, как и индекс № 3, но в отличие от последнего, имеет вид $(КДД / КДО - НДД / НДО)$, т. е. разность упругости ЛЖ в конце и начале диастолы.

Индекс № 5. Этот индекс учитывает соотношение давления и объема ЛЖ на всем протяжении диастолы. Он вычисляется программой автоматически посредством деления давления на объем в любой точке диастолы и позволяет вычленивать отдельные фрагменты, отличающиеся по степени наклона (рис. 1). Как правило, наибольший наклон, т. е. прирост упругости, наблюдается в средней части диастолы. Крутизна наклона может быть оценена расчетом прироста индекса на нормированную величину прироста объема, например, 0.1 мл.

Индекс № 6. Этот индекс также учитывает соотношение давления и объема ЛЖ, но определяется в середине диастолы в точке стабильного подъема индекса № 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Степень размаха индексов в разных опытах и средние величины показаны в табл. 2. Все индексы имеют размерность мм рт. ст./мл.

Как видно из данных табл. 2, наибольшие коэффициенты вариации присущи индексам №№ 5 и 6, к тому же вычисление этих индексов трудоемко и в известной мере зависит от оператора. Так что можно считать эти индексы малопригодными для последующего сравнения функционирования сердец в норме и патологии. Индексы №№ 1–4 характеризуются меньшим размахом, но важно определить, какие параметры гемодинамики влияют на эти индексы. Для каждого индекса были определены его корреляции с наиболее важными параметрами гемодинамики и вычислена статистическая достоверность (табл. 3).

Таблица 1. Исходные показатели гемодинамики

Показатели	$M \pm SD$
Число опытов	11
Частота сокращений/мин	369 ± 44
Фракция выброса (%)	71 ± 8
Конечный диастолический объем (мл)	0.46 ± 0.12
Начальный диастолический объем (мл)	0.12 ± 0.05
Минимальное диастолическое давление (мм рт. ст.)	0.3 ± 1.2
Конечное диастолическое давление (мм рт. ст.)	4.0 ± 1.5
Индекс артериальной упругости (мм рт. ст./мл)	0.42 ± 0.16
Максимальная скорость наполнения ЛЖ (мл/с)	9.8 ± 3.0
Константа времени расслабления tau (мс)	7.2 ± 1.1

Таблица 2. Сравнение устойчивости индексов упругости левого желудочка сердец крыс

Индекс №	Формула	Размах	$M \pm SD$	SD/M (%)
1	КДД/КДО	3.5–19.8	9.8 ± 3.6	37
2	КДД/(КДО–НДО)	2.7–28.9	13.5 ± 7.3	54
3	(КДД–НДД)/(КДО–НДО)	6.4–16.5	11.6 ± 4.5	39
4	(КДД/КДО) – (НДД/НДО)	2.3–9.0	5.3 ± 2.3	43
5	Наклон ДД/ДО	12–90	46 ± 32	70
6	ДД/ДО в середине диастолы	2.3–15	6.5 ± 4.3	66

Обозначения: КДД – конечное диастолическое давление; КДО – конечный диастолический объем; НДО – начальный диастолический объем; НДД – начальное диастолическое давление; ДД – диастолическое давление; ДО – диастолический объем.

Практически для каждого индекса выявлена значительная зависимость от 2–4 параметров гемодинамики. Величина индексов оказалась прямо пропорциональна замедлению расслабления и величине артериальной упругости и обратно пропорциональна максимальной скорости наполнения ЛЖ. Частота сокращений сердца слабо влияла на величину индексов. Индекс артериальной упругости прямо коррелировал с константой времени расслабления ($r = 0.75$) и обратно – со скоростью быстрого наполнения ЛЖ ($r = -0.75$). Это свидетельствует о наличии тесной связи расслабления, наполнения ЛЖ и артериальной упругости.

Единственным исключением является индекс № 4, он практически не зависел от гемодинамических условий опыта и показал умеренную незначимую зависимость только от константы времени расслабления (рис. 2). Его преимущество также состоит в относительной простоте измерения, требуется вычислить всего два показателя в конце и начале диастолы. Поэтому есть основания полагать, что он лучшим образом из представленных индексов способен характеризовать диастолическую упругость ЛЖ.

Таблица 3. Корреляции индексов упругости с некоторыми параметрами гемодинамики

Индексы диасто- лической упругости	КДО (мл)	НДД (мм рт. ст.)	КДД (мм рт. ст.)	ЧСС/мин	ФВ (%)	Ea (мм рт. ст./мл)	dV/dt max (мл/мин)	Tau (мс)
№ 1	-0.55	0.63	0.83 **	-0.69	0.13	0.76 **	-0.82 **	0.69 *
№ 2	-0.54	0.08	0.27	-0.38	-0.06	0.74 *	-0.90 **	0.65
№ 3	-0.35	0.87 **	0.91 **	-0.35	-0.03	0.67	-0.71	0.61
№ 4	-0.40	-0.28	-0.22	-0.40	-0.08	0.21	-0.42	0.70
№ 5	-0.82 *	0.38	0.22	0.39	-0.56	0.91 **	-0.85 *	0.92**
№ 6	-0.59	0.90 **	0.82 **	0.35	-0.07	0.60	-0.46	0.32

Обозначения: КДО – конечный диастолический объем, НДД и КДД – начальное и конечное диастолическое давление в ЛЖ, ЧСС – частота сокращений сердца, ФВ – фракция выброса, Ea – индекс артериальной упругости, dV/dt max – максимальная скорость быстрого наполнения ЛЖ, Tau – константа времени расслабления. Статистическая значимость корреляций * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

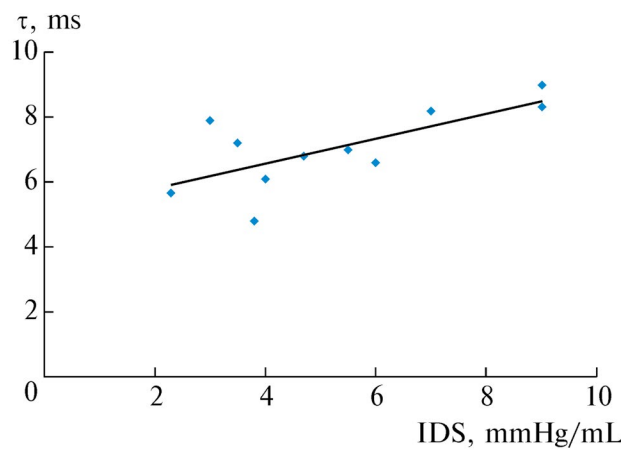


Рис. 2. Корреляция индекса диастолической упругости (IDS) № 4 с константой времени расслабления tau (ms).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данная работа является первой, в которой была поставлена задача сравнения различных способов оценки диастолической упругости ЛЖ. Ее определение в основном интересовало клиницистов, поскольку она определяет переносимость физических нагрузок [1]. Золотым стандартом оценки считают отношение прироста давления к приросту объема на всем протяжении диастолы [1, 2], но сами авторы отмечают трудоемкость метода и необходимость варьирования притока в ЛЖ. В обстоятельном обзоре [2] представлены различные биофизические модели миокарда, но основное внимание авторы уделили неинвазивным способам определения диастолической упругости ЛЖ. Зависимость предлагаемых способов от условий гемодинамики не служила предметом изучения.

Наши результаты показали, что все индексы тесно связаны с показателем расслабления (τ). Прямая связь между ними означает, что замедление расслабления сопровождается повышением диастолической упругости ЛЖ. Связь между расслаблением и диастолической упругостью была отмечена ранее [2, 6, 7]. При замедленном расслаблении митральный клапан открывается при относительно более высоком давлении в ЛЖ, и наполнение ЛЖ прежним объемом требует применения большей силы, что выражается в повышении диастолического давления и, следовательно, упругости ЛЖ. Также легко объяснима обратная связь индексов упругости со скоростью наполнения ЛЖ. Последняя тем выше, чем ниже минимальное давление в ЛЖ, зависящее от скорости падения в ЛЖ в конечной стадии расслабления.

Растяжимость ЛЖ зависит от многих компонентов – величины наполнения, формы ЛЖ, состава миокардиальной ткани, но главным образом она определяется свойствами саркомерного белка коннектина (титина) [8], являющегося связующим звеном между концами миозиновых нитей и границей саркомера – линией Z. Его пружиноподобная структура сжимается при сокращении саркомеров, а после их расслабления распрямляется. Чем быстрее и полнее будут извлечены ионы Ca^{++} из миофибрилл, тем быстрее будет распрямляться пружина коннектина и тем ниже упадет давление в конце расслабления. Это облегчит наполнение ЛЖ в начальной фазе и замедлит подъем давления в конце диастолы, в основном определяющий упругость. Представления о функции коннектина в миокарде изложены в ряде обзоров последних лет [1, 9–13].

Связь диастолической упругости ЛЖ с величиной артериальной упругости также имеет под собой солидную основу. Насосная функция сердца тесно связана с состоянием артериального русла. Соотношение между ними служило предметом исследования как в эксперименте, так и в клинике. Артериальная упругость является просто функцией системного сосудистого сопротивления [14]. При изгнании крови в аорте и крупных артериях, обладающих эластичными стенками, возникает волна, которая имеет как продольное, так и возвратное направление [15]. Скорость пульсовой волны напрямую связана с величиной артериальной упругости [16]. В опытах на собаках влияние этой волны на гемодинамику изучали как посредством кратковременного пережатия нисходящей аорты [7], так и при раздувании помещенного в аорту баллона в разные сроки после начала систолы [6].

В норме возвратная волна приходит к ЛЖ в начале диастолы и никак не влияет на контур давления в ЛЖ. Но при пережатии грудной аорты или раздувании баллона во время изгнания возвратная волна приходит к ЛЖ еще во второй половине систолы, возникает дополнительное сопротивление, систола удлиняется, а в ЛЖ возникает небольшой вторичный подъем давления на 2–20 мм рт. ст. [6], при этом задерживается и наступление расслабления. Известно, что расслабление миокарда начинается гораздо раньше завершения систолы – в опытах с пережатием восходящей аорты в разные сроки после начала систолы было выяснено, что контур давления в ЛЖ изменяется, и начало расслабления возникает уже после завершения первой трети систолы [17]. Таким образом, расслабление зависит от условий нагрузки во время выброса, поэтому удлинение систолы и дополнительный прирост давления в ЛЖ замедляют расслабление. При этом митральный клапан открывается при более высоком давлении в ЛЖ, и скорость быстрого наполнения ЛЖ оказывается сниженной. Тесная связь между расслаблением и диастолической упругостью была недавно отмечена при оценке состояния ЛЖ у людей с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленных индексов только № 4 (прирост упругости за диастолу), представляющий один из вариантов закона Гука и принципиально близкий к «золотому стандарту», показал слабую зависимость от фракции выброса, частоты сокращений

и гемодинамических параметров ЛЖ. Он был связан только с константой времени расслабления, и эта связь вполне объяснима, потому что оба процесса – и расслабление, и растяжение ЛЖ осуществляются главным образом одной механической структурой – коннектином. Относительная независимость этого индекса диастолической упругости от условий гемодинамики позволяет рекомендовать его для оценки растяжимости ЛЖ при различной патологии сердца.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

В. И. К. и В. Л. Л. – идея работы и дизайн экспериментов; А. А. А., А. В. П. и В. Л. Л. – получение данных; А. А. А., А. В. П., В. Л. Л. и В. И. К. – обработка и представление данных; В. Л. Л., В. И. К. и А. А. А. – написание и редактирование рукописи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств гранта РНФ № 23-15-00275. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по биоэтике Национального медицинского исследовательского центра кардиологии им. академика Е.И. Чазова Минздрава России, (протокол заседания № ЛЭПС/18.07.2023 от 18 июля 2023 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lalande S, Mueller PJ, Chung CS* (2017) The link between exercise and titin passive stiffness. *Exp Physiol* 102 (9): 1055–1066.
<https://doi.org/10.1113/EP086275>
2. *Emig R, Zgierski-Johnston CM, Timmermann V, Taberner A, Nash MP, Kohl P, Peyronnet R* (2021) Passive myocardial mechanical properties: meaning, measurement, models. *Biophys Rev* 13(5): 587–610.
<https://doi.org/10.1007/s12551-021-00838-1>
3. *Liu W, Wang Z* (2019) Current Understanding of the Biomechanics of Ventricular Tissues in Heart Failure. *Bioengineering* (Basel) 7(1): 2.
<https://doi.org/10.3390/bioengineering7010002>
4. *Lakomkin VL, Abramov AA, Lukoshkova EV, Prosvirnin AV, Kapelko VI* (2022) Hemodynamics and cardiac contractile function in type 1 diabetes. *Kardiologija* 62(8): 33–37.
<https://doi.org/10.18087/cardio.2022.8.n1967>. PMID: 36066985
5. *Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML* (1976) Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 58: 751–760.
<https://doi.org/10.1172/JCI108522>
6. *Gillebert TC, Lew WY* (1991) Influence of systolic pressure profile on rate of left ventricular pressure fall. *Am J Physiol* 261(3 Pt 2): H805–H813.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.261.3.H805>
7. *Yano M, Kohno M, Kobayashi S, Obayashi M, Seki K, Ohkusa T, Miura T, Fujii T, Matsuzaki M* (2001) Influence of timing and magnitude of arterial wave reflection on left ventricular relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280(4): H1846–H1852.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1846>

8. *Granzier H, Labeit S* (2002) Cardiac titin: an adjustable multi-functional spring. *J Physiol* 541 (Pt 2): 335–342.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.014381>
9. *Li N, Hang W, Shu H, Zhou N* (2022) RBM20, Therapeutic Target to Alleviate Myocardial Stiffness via Titin Isoforms Switching in HFpEF. *Front Cardiovasc Med* 9: 928244.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.928244>
10. *Loescher CM, Hobbach AJ, Linke WA* (2022) Titin (TTN): from molecule to modifications, mechanics, and medical significance. *Cardiovasc Res* 118(14): 2903–2918.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvab328>
11. *Tharp C, Mestroni L, Taylor M* (2020) Modifications of Titin Contribute to the Progression of Cardiomyopathy and Represent a Therapeutic Target for Treatment of Heart Failure. *J Clin Med* 9(9): 2770.
<https://doi.org/10.3390/jcm9092770>
12. *Franssen C, González MA* (2016) The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. *Neth Heart J* 24(4): 259–267.
<https://doi.org/10.1007/s12471-016-0812-z>
13. *Капелько ВИ* (2022) Роль титина в сократительной функции сердца. *Успехи физиол наук* 53(2): 1–15. [*Kapelko VI* (2022) The role of sarcomeric protein titin in the pump function of the heart. *Uspehi fiziol nauk* 53(2): 1–15. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/S0301179822020059>
14. *Chirinos JA, Rietzschel ER, Shiva-Kumar P, De Buyzere ML, Zamani P, Claessens T, Geraci S, Konda P, De Bacquer D, Akers SR, Gillebert TC, Segers P* (2014) Effective arterial elastance is insensitive to pulsatile arterial load. *Hypertension* 64(5): 1022–1031.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03696>
15. *Weber T* (2020) The Role of Arterial Stiffness and Central Hemodynamics in Heart Failure. *Int J Heart Fail* 2(4): 209–230.
<https://doi.org/10.36628/ijhf.2020.0029>
16. *Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF* (1983) Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 68(1): 50–58.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.68.1.50>
17. *Solomon SB, Nikolic SD, Frater RW, Yellin EL* (1999) Contraction-relaxation coupling: determination of the onset of diastole. *Am J Physiol* 277(1): H23–H27.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.1.H23>
18. *Sathyanarayanan SP, Oberoi M, Shaikat MHS, Stys T, Stys A* (2022) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Concise Review. *SD Med* 75(11): 513–517.

Methods for Assessing the Diastolic Distensibility of the Left Ventricle

V. I. Kapelko^a, V. L. Lakomkin^{a,*}, A. A. Abramov^a, and A. V. Prosvirnin^a

^aChazov National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare, Moscow, Russia

*e-mail: v.lakomkin@yandex.ru

The most important property of the myocardium that determines the filling of the left ventricle (LV) of the heart is its distensibility. The simplest method of its assessment is the ratio of pressure and LV volume at the end of the diastole. Active relaxation of the myocardium is determined by the work of calcium pumps, and passive relaxation is determined by sarcomere proteins and, first of all, by connectin – titin. The paper compares 6 calculated indices of LV diastolic stiffness of the heart, compares their stability, variations and correlation coefficients from various parameters of hemodynamics. It is shown that only the diastolic stiffness index No. 4, which takes into account LV stiffness at the beginning and end of diastole, showed a weak dependence on LV, heart rate and other parameters of LV hemodynamics of the heart. Therefore, this index can be used in the future to assess the distensibility of the heart in various pathologies.

Keywords: myocardial extensibility, calculated indices of LV elasticity of the heart, titin