

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.73+612.468

Т. А. Пилипосян

Автономность спонтанной активности овариальной зоны маточной трубы у крыс

(Представлено чл.-кор. НАН РА Л. Р. Манвеляном 20/III 2019)

Ключевые слова: *маточная труба, овариальный отдел, спонтанная активность, вспышки активности, потенциал действия.*

Электрическая активность гладкомышечной ткани представлена в виде периодических, локально возникающих потенциалов действия, обеспечивающих основную функциональную деятельность миометрия – контрактуру [1, 2]. После каждой контрактуры следует релаксация, и данное их чередование обуславливает возникновение перемежающихся относительно спокойным уровнем мембранного потенциала медленных колебаний, на вершине которых и наблюдаются вспышки активности [3, 4]. Подобный ритмогенез находится в определенных областях миометрия и наблюдается как у беременных, так и небеременных самок.

У небеременных крыс эти разряды менее продолжительны и имеют более редкую частоту [5, 6, 7]. Поскольку каждая гладкомышечная клетка миометрия способна к пейсмейкерной активности, та клетка, возбудимость которой является самой высокой, будет способна генерировать потенциал действия [2, 8, 9]. В связи с сопряжением электрической активности с контрактурой подобный лабильный ритмогенез пейсмейкеров миометрия может создать картину функционального хаоса [3, 7]. Вместе с тем известно также, что основное функциональное значение такого репродуктивного органа, как матка, заключается в обеспечении однополярно направленной контрактурной деятельности. В таком случае необходимо наличие в миометрии определенной активной зоны, выполняющей роль водителя ритма в этом процессе. Данный факт, вероятно, определяется именно локализацией специфических пейсмейкеров [10].

В ряде исследований показано, что матка характеризуется особенным реагированием на такой медиатор, как окситоцин. Возбуждающее

действие данного гипофизарного гормона проявляется учащением спонтанных разрядов и деполяризацией мембраны гладкомышечных клеток, а также увеличением продолжительности активного состояния [11 - 13].

Исходя из вышесказанного, а также наличия определенной специфической локализации (проксимальная зона) овариальной области маточной трубы целью данной работы являлось проведение сравнительного анализа характеристик спонтанной активности отмеченной области как в норме, так и при ее изоляции при воздействии окситоцина.

Материал и методика. Работа выполнена в условиях *in situ* на самках крыс, взятых на 10-й день после родов, массой 200-250 г. Животные анестезировались нембуталом (40-45 мг/кг) внутривентрально. Эксперименты были острыми, и после завершения регистрации животные забивались. Вскрывалась брюшная полость и обнажался корпус матки с расположенными с двух сторон маточными трубами. Матка денервировалась перерезкой корешков нервов *plexus hypogastricus, uterinus, uterovaginalis*. Регистрация активности проводилась с поверхности овариального отдела матки (рис. 1). Спонтанная электрическая активность из описанного отдела органа отводилась биполярным электродом (межэлектродное расстояние соответствовало 2 мм). Исключение взаимосвязи между ритмогенными областями осуществлялось путем перерезки маточного рога в соответствующей области (рис. 1). Окситоцин (5МЕ Гедеон Рихтер) вводился внутривенно по 0.2-0.3 мл (в зависимости от веса животного) в концентрации 10^{-1} мкг/кг. В каждом эксперименте исследовалась одна концентрация.

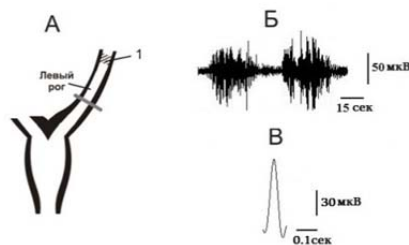


Рис.1. А. Схематическое изображение тела матки и маточной трубы крысы: 1 – область регистрации, I – место перерезки; Б. Спонтанная электрическая активность овариальной области; В. Единичная усредненная форма потенциала действия.

Анализ результатов проводился путем определения значений следующих параметров спонтанных потенциалов действия: амплитуда (А), средняя скорость нарастания пика (V), продолжительность нарастания пика (T/2) (продолжительность увеличения амплитуды потенциала действия до максимального значения), половина ширины (t) (продолжительность формирования вершины потенциала действия, соответствующей верхней половине его амплитуды), продолжительность активного состояния (сум-

мированные длительности вспышек активности, наблюдаемые в течение 5 мин регистрации в пересчете на 1 мин). Все отмеченные показатели определялись путем их усреднения как в пределах одного эксперимента, так и всех экспериментов данной серии. На рисунках представлены суперпозиции двух типичных форм усредненных потенциалов действия. Усреднение последних также проводилось в пределах как каждого эксперимента, так и всех экспериментов данной серии.

Спонтанная электрическая активность регистрировалась на 6-канальном приборе для оценки электрической активности гладкой мускулатуры, разработанном в Институте физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА [14]. В данных экспериментах проводилась регистрация с одного локуса исследуемой структуры. Отношение сигнал - шум прибора позволяет осуществлять достоверную регистрацию отклонений сигналов с амплитудой до 10 мкВ. Проводилась полосовая фильтрация регистрируемых сигналов в диапазоне 3 – 30 Гц. Коммуникация прибора с ЭВМ осуществлялась с использованием USB порта. Программа, обеспечивающая регистрацию сигналов, разработана с применением пакета программ Lab View. Последующий статистический анализ зарегистрированных сигналов проводился с использованием пакетов программ Origin-8.5 и Sigma Plot 11.0. Оценка достоверности изменения полученных данных осуществлялась согласно t-критерию Стьюдента. Приведенные записи отдельных экспериментов представляют картину активности одного из аналогичных экспериментов, полученных на 19 животных.

Все эксперименты были проведены в соответствии с правилами Ереванского государственного медицинского университета по этике в области ухода и использования лабораторных животных. Эксперименты, а также уход за животными выполнены в соответствии с «Правилами и нормами гуманного обращения с объектами исследования».

Результаты исследований и их обсуждение. Проводилась регистрация электрической активности из овариальной ритмогенной зоны миометрии, представленной на рис. 1, А. Регистрируемый автоматизм представлен периодически, асинхронно возникающими вспышками разрядов потенциала действия, частота которых постепенно урежалась, и активность исчезала (рис. 1, Б, В). Исключение воздействия активности более дистально расположенных зон миометрии на исследуемый нами локус органа проводилось после его изоляции путем перерезки маточной трубы в овариальной области, представленной на рис. 1. После столь резкой травмы стабилизация активности устанавливалась через 5 мин.

На рис. 2 слева представлены результаты проведенного анализа характеристик электрической активности овариальной зоны миометрии после перерезки. Для наглядности все результаты анализировались в процентном отношении к норме. В основном выявилось лишь уменьшение амплитуды и средней скорости нарастания пика для овариальной зоны миометрии. На рис. 2 справа наложенные друг на друга в развернутом виде типичные формы потенциалов действия в норме и после перерезки

(штриховой контур) овариальной области свидетельствуют об отмеченных выше изменениях параметров потенциалов действия.

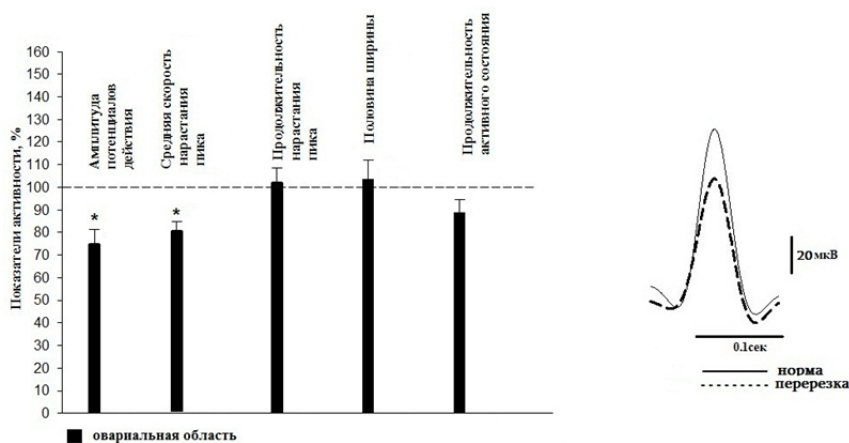


Рис. 2. Влияние перерезки маточного рога на спонтанную электрическую активность овариальной области (рис. 1): А. Процентное соотношение показателей потенциалов действия по отношению к норме. Штриховой линией показана норма, * $p \leq 0.05$; Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия овариальной зоны в норме и после перерезки; В. Аналогично «Б» для цервикальной зоны; Г. Аналогично «Б» для тела матки, $n=19$.

Воздействие окситоцина как фактора, способствующего увеличению возбудимости данной зоны миометрия, регистрировалось как в норме, так и после ее изоляции. При нормальных условиях введение в вену наиболее оптимальной дозы окситоцина для возбуждения миометрия крысы (0.1 мкг/кг) способствует значительному увеличению величины амплитуды потенциалов действия и средней скорости нарастания пика ($148.63 \pm 6.1\%$, $p \leq 0.001$; $141.03 \pm 7.6\%$, $p \leq 0.01$, рис. 3, А). Штриховой линией показана норма, которая соответствует 100%. Наложение друг на друга типичных форм ПД овариальной области в норме и при воздействии окситоцина (рис. 3 справа) свидетельствует о приведенных изменениях параметров ПД (норме соответствует сплошной контур). При воздействии той же дозы окситоцина в условиях изоляции овариального локуса (рис. 3, В) наблюдалось возрастание амплитуды ПД и средней скорости нарастания пика по отношению к норме (принимаются условия после перерезки): $134.86 \pm 2.5\%$, $p \leq 0.05$; $139.49 \pm 4.5\%$; $p \leq 0.001$.

Несмотря на то, что овариальная область была полностью изолирована от остальных ритмогенных зон и травмирована перерезкой, при воздействии окситоцина активность, несколько ингибированная, почти восстанавливалась до исходного значения, наблюдаемого для нетронутой ткани. В этих условиях возрастала также и продолжительность активного состояния. Продолжительность активного состояния в условиях после перерезки ($123.8 \pm 7.3\%$; $p \leq 0.05$) была на незначительную величину короче зна-

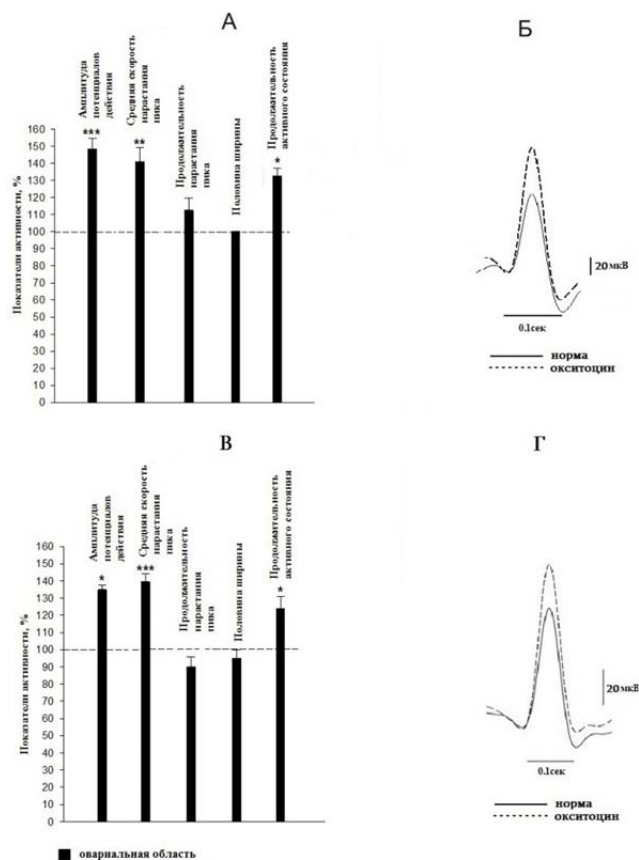


Рис. 3. Влияние окситоцина на спонтанную электрическую активность овариальной области до и после перерезки. (рис. 1): А. Процентное соотношение показателей активности после введения окситоцина по отношению к норме. Штриховой линией показана норма, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$; Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия овариальной области в норме и при воздействии окситоцина; В. Процентное соотношение показателей активности по отношению к норме (принимаются условия после перерезки). Штриховой линией показана норма, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$; Г. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия овариальной зоны в норме и при воздействии окситоцина, $n=19$.

чения того же параметра в условиях до изоляции ($134.86 \pm 2.5\%$, $p \leq 0.05$; $139.49 \pm 4.5\%$, $p \leq 0.001$). Имея в виду также полученные нами ранее результаты по изучению характеристик более дистально расположенных активных локусов миомерия, можно заключить о наличии как автономности, так и некоторых особенностей характера спонтанного ритмогенеза овариальной области рога.

Таким образом, приведенные выше результаты показывают, что при воздействии окситоцина на интактную ткань изменения спонтанной активности проявляются значительным увеличением амплитуды потенциала

действия с соответствующим возрастанием средней скорости нарастания пика и продолжительности активного состояния.

Институт физиологии им. Л. Орбели НАН РА

Т. А. Пилипосян

Автономность спонтанной активности овариальной зоны маточной трубы у крыс

Изучена автономность спонтанной электрической активности овариальной зоны маточной трубы небеременной крысы как в норме, так и в условиях перерезки овариального локуса. Воздействие окситоцина как фактора, выявляющего автономность овариального локуса, исследовалась при вышеописанных двух экспериментальных условиях. Введение в вену 0.1 мкг/кг окситоцина в норме способствует значительному увеличению величин амплитуды и средней скорости нарастания пика для овариальной зоны на $148.63 \pm 6.1\%$, $p \leq 0.001$; $141.03 \pm 7.6\%$, $p \leq 0.01$. Имеет место также аналогичное возрастание и продолжительности активного состояния на $132.7 \pm 4.5\%$, $p \leq 0.05$. При воздействии же окситоцина после перерезки рога показатели активности изменились на несколько меньшие величины: $134.86 \pm 2.5\%$, $p \leq 0.05$; $139.49 \pm 4.5\%$, $p \leq 0.001$ и $123.8 \pm 7.3\%$, $p \leq 0.05$. Полученные результаты могут свидетельствовать как об автономности овариального локуса, так и о наличии определенных отличий в свойствах параметров ритмогенеза от таковых других активных областей миомерия.

S. Ա. Փիլիպոսյան

Առնետի արգանդի փողի ձվարանային շրջանի ինքնաբերիկ ակտիվության ինքնավարությունը

Հետազոտվել է ոչ հղի առնետի արգանդի փողի ձվարանային շրջանի ինքնաբերիկ էլեկտրական ակտիվության ինքնավարությունը ինչպես նորմայում, այնպես էլ ձվարանային շրջանի հատման պայմաններում: Օքսիտոցինի ազդեցությունը՝ որպես ձվարանային շրջանի ինքնավարությունը բացահայտող գործոն, հետազոտվել է վերևում նշված այդ երկու փորձարարական պայմաններում: Նորմայում օքսիտոցինի 0.1 մկգ/կգ կոնցենտրացիայի ներերակային ներարկումը խթանում է ձվարանային շրջանի ամպլիտուդայի և պիկի աճման միջին արագության զգալի աճը՝ $148.3 \pm 6.1\%$, $p \leq 0.001$; $141.03 \pm 7.6\%$, $p \leq 0.01$: Այդ պայմաններում ակտիվ վիճակի տևողությունը ևս աճում է՝ համապատասխանաբար դառնալով $132.7 \pm 4.5\%$, $p \leq 0.05$: Օվարյան շրջանի հատումից հետո օքսիտոցինի ազդեցությունը ակտիվության ցուցանիշների վրա ավելի փոքր էր՝ $134.86 \pm 2.5\%$, $p \leq 0.05$; $139.49 \pm 4.5\%$, $p \leq 0.001$ և $123.8 \pm 7.3\%$, $p \leq 0.05$: Ստացված տվյալները կարող են փաստել ինչպես ձվարանային շրջանի ինքնավարության, այնպես էլ ռիթմաձևության ցուցանիշների տարբերության մասին արգանդամկանի մյուս ռիթմավար շրջանների ցուցանիշներից:

T. A. Piliposyan

**The Autonomy of Spontaneous Activity of the Ovarian
Horn Area in Rats**

Autonomy of spontaneous electrical activity of the ovarian horn area was studied in non-pregnant rats both in norm and after transection of the ovarian locus. The effect of oxytocin was also investigated in both above mentioned experimental conditions. By the help of this factor the autonomy of ovarian loci was revealed. In norm, venous administration of oxytocin in 0.1 µg/kg concentration promotes a significant increase in peak amplitude up to $148.63 \pm 6.1\%$, $p \leq 0,001$, and rate of rise is elevated up to $141.03 \pm 7.6\%$, $p \leq 0.01$, in the ovarian horn area. Under these conditions a similar increase up to $132.7 \pm 4.5\%$, $p \leq 0.05$ is observed in the value of active state duration. Following transection of the uterine horn, oxytocin administration slightly changed the values of activity indicators to $134.86 \pm 2.5\%$, $p \leq 0.05$; $139.49 \pm 4.5\%$, $p \leq 0.001$ and $123.8 \pm 7\%$, $p \leq 0.05$. The obtained results may evidence about both the autonomy of the ovarian locus and the presence of certain differences in the parameters of rhythmogenesis of given area comparing to the other active regions of the myometrium.

Литература

1. *Buhimschi C., Boyle M. B., Garfield R. E.* – *Obstet. Gynecol.* 1997. V. 90. № 1. P. 102-111.
2. *Marshall J. M.* – *Physiol. Rev. Suppl.* 1962. V. 5. P. 213-227.
3. *Maul H., Maner W. L., Saade G. R., Garfield R. E.* – *Clin. Perinatol.* 2003. V. 30. P. 665-676.
4. *Osa T., Fujino T.* – *Jpn. J. Physiol.* 1978. V. 23. P. 197-209.
5. *Казарян К. В., Унанян Н. Г., Акопян Р. Р.* – *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* 2010. Т. 96(10). С. 981-987.
6. *Buhimschi C. S., Saade G. R., Buhimschi I. A., Gokdeniz R., Boyle M. B., Garfield R. E.* – *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. V. 183. № 1. P. 68-75.
7. *Garfield R. E., Maner W. L.* – *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2007. V. 18. № 3. P. 289-295.
8. *Bulletti C., Prefetto R. A., Bazzocchi G., Romero R., Mimmi P., Polli V., Lanfranchi G. A., Labate A. M. M., Flamigni C.* – *Hum. Reprod.* 1993. V. 8. № 10. P. 1558-1563.
9. *Santicioli P., Maggi C. A.* – *Pharmacol. Rev.* 1998. V. 50. № 4. P. 683-722.
10. *Porter D. G.* In: *The uterus.* By Finn C. A., Porter D. G. London. Elek. 1975. P. 133-238.
11. *Edwards D., Good D. M., Granger S. E., Hollingsworth M., Robson A., Small R.C., Weston A. H.* – *Br. J. Pharmacol.* 1986. V. 88. № 4. P. 899-908.
12. *Kazaryan K. V., Hunanyan N. G., Meliksetyan I. B., Hakobyan R. R., Savayan A. A.* – *Russian Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2011. V. 47. № 3. P. 284-291.
13. *Osa T., Taga F.* – *Jpn. J. Physiol.* 1973. V. 23(1). P. 81-96.
14. *Казарян К. В., Унанян Н. Г.* – *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2013. Т. 99(10). С. 1191-1199.