

## О Т З Ы В

На диссертационную работу Пилипосян Татевик Артаваздовны «Электрическая активность гладкомышечной ткани органов репродуктивной системы у крыс», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.09-«Физиология человека и животных»

Изучение сократительной способности матки у животных началось давно. Впервые в 1858г. И.П. Лазеревич наблюдал за сокращениями беременной матки крольчихи, вызываемых механическими раздражениями с помощью вольтового столба [Толибова Г., Константинова Н., 2007]. Наиболее перспективным и адекватным методом исследования этих процессов является регистрация у животных биопотенциалов миометрия из различных участков матки. Это дает возможность исследования электрофизиологии матки как органа в целом, так и отдельных ее частей и их взаимоотношения при различных функциональных состояниях. Кроме того, опыты на животных позволяют исследовать эффективную регуляцию сократительной функции матки посредством различных препаратов до их введения в клиническую практику. Скоординированные сокращения матки необходимы для рождения жизнеспособного потомства. В отличие от других висцеральных гладких мышц не идентифицировано в матке какой-либо определенной области инициации ритма. Гладкие мышцы миометрия способны генерировать фазовые сокращения в отсутствие стимулов со стороны ЦНС или циркулирующих гормонов [Garfield R., Maner W., 2007]. Сокращения требуют генерации и распространения электрических сигналов на плазматической мембране клеток, которые организованы в электротонно связанный синцитий [Garfield R. et al., 1988; Lammers W. et al., 2009; Hammad F. et al. 2014]. В матке млекопитающих не описано ни одной пейсмекерной области со специфическими анатомическими особенностями, Мультиэлектродные записи матки крысы позволили предположить, что потенциалы могут инициироваться либо на участках плаценты на границе мезометрия, либо около конца яичников [Lammers W. et al., 2015]. Определена гистологическая структура, в которой электрические потенциалы запускаются интеграцией стимулов плода и матери, так называемая «миометриально-плацентарная зона кардиостимулятора» [Lutton E. et al., 2018].

Периодическое сокращение миометрия - важная функция матки для имплантации эмбриона и родов. С помощью модифицированных коктейлей и метода компьютерного анализа получены контрастирующие трехмерные изображения прозрачного яичника мыши с зеленым флуоресцентным белком и световая листовая микроскопия. Идентифицирован новый мышечный, средний слой миометрия, который анатомически соединяет наружные продольные и внутренние круговые мышцы. Он визуализирован как сетчатая структура, и распределен по всей матке от проксимальных до дистальных участков, что указывает на наличие нового сеткообразного слоя, соединяющего продольные и круговые слои мышц, и предполагает его координирующую роль в сокращениях миометрия [Kyosuke Kagami et al., 2020]. Миометрий претерпевает глубокие изменения возбудимости перед родами. Разработана математическая модель

сети миоцитов для исследования гипотезы о том, что пространственная неоднородность важна для перехода от локального к глобальному возбуждению, которому миоэлектрический ритм подвергается непосредственно перед рождением. Гладкомышечные клетки миоэлектрического ритма представлены элементом с динамикой ФитцХью – Нагумо. Цифровое моделирование показывает, что даже небольшое увеличение неоднородности системы усиливает способность локально применяемых стимулов вызывать глобальное возбуждение. В сетях, управляемых пейсмекером, глобальные колебания возбуждения затруднены в полностью связанных и сильно связанных сетях. Способность пейсмекера возбуждать сеть зависит от локальной пространственной корреляционной структуры связей. То есть, пространственная неоднородность является ключевым фактором в усилении и модуляции глобальной возбудимости [Sheldon R. et al., 2013]. Вероятно, что клетки водителя ритма не отличаются анатомически от клеток, не являющихся таковыми, и не имеют фиксированного местоположения в матке [Duquette R. et al., 2005; Wolfs G. et al., 1970; C Y KAO, 1959; Marshall J, Kroeger E, 1973; Wray S., 2001]. Очевидно, они будут рассредоточены в матрице клеток. Следовательно, их можно распознать по паттернам электрической активности: медленной деполяризации гладкомышечной мембраны, которая приводит к генерации потенциала действия [Lodge S, Sproat J, 1981]. Частота колебаний пейсмекера определяет скорость сокращений матки [Sheldon R. et al., 2013].

Таким образом, на основе вышеотмеченного можно утверждать несомненную актуальность темы диссертационной работы.

Из результатов исследования следует отметить следующие, представляющие научную значимость и новизну;

- Характеристика спонтанной электрической активности ритмогенных областей миоэлектрического ритма небеременных крыс в норме. Показано сильное отличие величин параметров овариального локуса миоэлектрического ритма от таковых в двух других ритмогенных областях (цервикальной зоне маточных труб, в теле матки);
- Синхронное возрастание активности пейсмекерных зон миоэлектрического ритма на одну и ту же величину по отношению к норме (около 40%) в результате воздействия окситоцина. Показано что при изоляции каждого из них влияние окситоцина также приводит к увеличению возбудимости их активностей. В этих же условиях, в овариальной области выявлено наибольшее увеличение амплитуды потенциала действия и скорости ее нарастания (до 154% и 166%, соответственно);
- В условиях влияния окситоцина на изолированный овариальный локус рога получено увеличение параметров спонтанной активности, характеризующих степень возбудимости миоэлектрического ритма. При этом в значительно меньшей степени изменены показатели активности в цервикальном сегменте и теле матки;
- Выявлено отсутствие электрогенеза (спонтанной электрической активности) в среднем сегменте миоэлектрического ритма рога. Также выявлено возникновение как единичных, хаотических потенциалов действия, так и вспышек активности. К тому же, данный вид активности оказался отличным от таковой в овариальной зоне;
- При исследовании влияния окситоцина на изолированный средний сегмент был обнаружен автономный ритмогенез, формирующий определенный тип спонтанной электрической активности, отличный от таковых, приграничных с ней областей маточной трубы.

Принципиальных замечаний нет. В качестве пожелания рекомендуется продолжение этих важных и интересных исследований с использованием других биологически активных веществ.

В заключение, диссертационная работа Татевик Артаваздовны представляет собой фундаментальное исследование, относящееся к весьма актуальной проблеме возникновения спонтанной электрической активности гладкомышечной ткани. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейших разработок новых методик в сфере акушерства и гинекологии, поскольку пейсмекерная активность ритмогенных локусов миомерия играет важнейшую роль при реализации основной функции матки. Изучение механизмов, контролирующих указанную активность, представляет собой фундаментальную и прикладную проблему репродуктивной медицины. Разработки в данной области способствуют приобретению и накоплению большего объема знаний о сократительной способности миомерия. Особую важность представляют условия возникновения единичных потенциалов действия в среднем сегменте миомерия маточной трубы. Данные потенциалы обладают способностью менять направление распространения сократительных волн в небеременной матке, что имеет большое значение при исследовании причин различных заболеваний репродуктивной системы. В работе изучено воздействие препарата окситоцина на стимуляцию сократимости у небеременных животных, что также должно быть использовано в клинической медицине и фармакологии. В связи с тем, что на границе гладкомышечных пучков в миомерии были обнаружены новые популяции клеток, подобные интерстициальным клеткам Кахаля, возникла необходимость дальнейших исследований с целью изучения их функций в регуляции сократительной способности миомерия. Иными словами, решение об изучении отдельных участков матки несомненно выглядит вполне актуальным. Работа Пилипосян Татевик Артаваздовны «Электрическая активность гладкомышечной ткани органов репродуктивной системы у крыс» отвечает всем требованиям ВАК Армении и может быть представлена на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.09-«Физиология человека и животных».

канд. биол. наук. Погосян М.В., сотр. лабор.  
Физиологии комп ф-ий ЦНС Ин-та  
физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА

М.В. Погосян

Подпись Погосяна М,В,

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секр. Ин-та физиологии  
им.Л.А. Орбели НАН РА,  
канд. мед. наук

В.С. Еганова

