

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
Լ. Ա. ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ՓԻԼԻՊՈՍՅԱՆ ՏԱԹԵՎԻԿ ԱՐՏԱՎԱԶԴՆԱ

**ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ՀԱՐԹ ՄԿԱՆԱՅԻՆ
ՀՅՈՒՄՎԱԾՔԻ ԷԼԵԿՏՐԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

Գ.00.09 - «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա»
մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ԵՐԵՎԱՆ – 2021

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМЕНИ Л.А. ОРБЕЛИ

ПИЛИПОСЯН ТАТЕВИК АРТАВАЗДОВНА

**ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ОРГАНОВ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03.00.09 – «Физиология человека и животных»

ЕРЕВАН – 2021

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում:

Գիտական ղեկավար՝

կենսաբ. գիտ. դոկ., պրոֆ.

Ք. Վ. Ղազարյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

կ.գ.դ., պրոֆ.

Ռ. Շ. Սարգսյան

կ.գ.թ., Ս. Վ. Պողոսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի Պետական Համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կկայանա 2021 թ. մարտի 16-ին ժամը 13⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում, ֆիզիոլոգիայի 023 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0028, ք. Երևան, Օրբելի եղբ. 22):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գրադարանում և www.physiol.sci.am կայքում:

Ատենախոսության սեղմագիրն առաքվել է 2021 թ. փետրվարի 2-ին

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝

կենսաբանական գիտությունների թեկնածու



Ս. Տ. Տարգսյան

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета Института физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА.

Научный руководитель:

докт. биол. наук, проф.

К.В. Казарян

Официальные оппоненты:

д.б.н., проф.

Р. Ш. Саркисян

к.б.н., М. В. Погосян

Ведущая организация:

Ереванский Государственный Университет

Защита диссертации состоится 16-го марта 2021 г. в 13⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 023 по физиологии, в Институте физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (0028, Ереван, ул. бр. Орбели, 22).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии им. акад. Л.А.Орбели НАН РА и на сайте www.physiol.sci.am.

Автореферат диссертации разослан 2-го февраля 2021 г.

Ученый секретарь специализированного совета

кандидат биологических наук



Н.Э.Татевосян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Из всего разнообразия висцеральных гладкомышечных органов матки занимает исключительное положение ввиду особой ее физиологической роли. Основное функциональное значение данного органа заключается в строгой регуляции контрактурной деятельности тела матки и фаллопиевых труб для реализации различных репродуктивных функций, главной из которых является деторождение. Данный процесс обеспечивается спонтанной электрической активностью мышечной оболочки матки (миометрий). Миометрий определяется как однородная гладкомышечная ткань, клетки которой ведут себя как функциональный синцитий (Bozler E., 1948; Garfield R.E., Maner W.L., 2007; Allix S. et al., 2008; Hutchings G. et al., 2009; Казарян К. В., Унанян Н. Г., 2013; Domino M. et al., 2018).

Клетки миометрия сопряжены друг с другом соединительными щелевыми мостиками, достаточно низкое сопротивление которых способствует распространению электрической волны. Вместе с тем, в состоянии беременности ввиду уменьшения количества клеточных контактов ухудшение проводимости способствует так называемому «молчанию» миометрия. Регуляция данного процесса обеспечивается изменением уровня таких гормонов, как эстроген и прогестерон (Garfield R.E., 1994; Garfield R.E., Yallampalli C., 1994; Maul H. et al., 2003; Garfield R.E., Maner W.L., 2007).

Матка представляет собой миогенный орган, спонтанный автоматизм которого может наблюдаться в отсутствии нервных и гуморальных воздействий (Wray S., 1993; Shmygol A. et al., 2007; Rabotti C., Mischi M., 2015). Данная распространяющаяся электрическая активность представлена в виде последовательно возникающих, сгруппированных в виде вспышек, спайк подобных потенциалов действия. Последние являются результатом временных сдвигов значений мембранного потенциала, влекущих за собой соответствующие изменения проводимости мембранных ионных транспортных систем (Kuriyama H., Suzuki H., 1976; Kawarabayashi T., 1978; Ohya Y., Sperelakis N., 1989; Wray S., 1993; Garfield R.E., Maner W.L., 2007). Если высокоамплитудные единичные потенциалы могут индуцировать контрактуру, то для поддержания процесса сократимости необходимы скоординированные друг с другом высокочастотные спайк-подобные потенциалы действия в виде вспышек активности (Marshall J.M., 1962; Garfield R.E., Maner W.L., 2007; Rabotti C., Mischi M., 2015).

Вместе с тем, остается до конца неизученным вопрос относительно присутствия отдельных точечных пейсмекеров или же неких локальных ритмогенных областей, осуществляющих возникновение данной автоматии. В некоторых типах гладкомышечной ткани (желудочно-кишечный тракт, уретра мочевого пузыря) обнаружен специализированный тип клеток, называемых интерстициальными клетками Кахаля (ICC), благодаря которым и возникает пейсмекерная активность (Sanders K., 2000; Sergeant G.P. et al., 2000; Ciontea S.M. et al., 2005; Duquette R.A. et al., 2005). На сегодняшний день уже доказано наличие подобных же клеток и в миометрии и, таким образом, вполне вероятно их участие в генезе пейсмекерных импульсов и в данной ткани (Wray S. et al., 2003; Ciontea S.M. et al., 2005; Hutchings G. et al., 2009).

Изучение возникновения сократимости тесно связано с локализацией пейсмекеров в различных областях маточной мышцы. Вспышкообразная спонтанная активность миометрия наблюдается в ритмогенных зонах, расположенных в овариальной, цервикальной локусах маточных рогов и в самом теле матки. Подобный автоматизм наблюдается как у беременных, так и небеременных животных (Buhimshi C.S. et al., 2000; Blackburn S. T., 2007; Garfield R.E., Maner W.L., 2007; Казарян К.В. и соавт., 2010; Казарян К.В. и соавт., 2015). При родах распространение координированной контрактуры осуществляется лишь в однонаправленном каудальном направлении. Естественно, данный процесс могут обеспечивать лишь локальные пейсмекерные зоны. Однако, на сегодняшний день в литературе отсутствуют определенные данные в отношении функциональной роли ритмогенных зон миометрия в процессе синхронизации

пейсмеркерной активности. Еще в ранних работах в условиях *in vitro* было показано, что каждая гладкомышечная клетка миометрия способна создавать пейсмеркерную активность.

В отношении генеза автономной пейсмеркерной активности в среднем сегменте маточных труб в литературе имеются противоречивые результаты. Хотя показано, что функциональная роль данной зоны проявляется при эстральном цикле животных, согласно результатам недавних исследований, распространяющиеся по всем направлениям единичные потенциалы действия средней области рога могут быть с одной стороны предупреждающими сигналами о возможности выкидыша матки, а с другой – о наступлении беременности (Marshall J.M., 1962; Maul H. et al., 2003; Rabotti C., Mischi M., 2015). Таким образом, изучение функциональной роли данной области может иметь большое значение в клинической практике.

Окситоцин, будучи нейрогипофизарным гормоном, способствуя увеличению частоты спайков и деполяризации мембраны гладкомышечных клеток миометрия стимулирует маточные сокращения и, таким образом, играет ведущую роль в возникновении сильных сокращений при родах. Данный гормон, воздействуя на ионные транспортные каналы, способен также модулировать активность различных типов клеток, в частности, и ИСС-подобных образований (Parkington H.C. et al., 1999; Coleman H.A. et al., 2000; Parkington H.C., Coleman H.A., 2001; Shmygol A. et al., 2006; Hutchings G. et al., 2009).

Каждая из рассмотренных выше ритмогенных областей маточных рогов и тело матки, характеризуясь миогенностью и автономностью, вместе с тем должна быть взаимосвязана с граничащими с ней зонами миометрия для реализации репродуктивных процессов путем интегративной деятельности. Анализ влияния данного гормона поможет изучению актуальных и нерешенных на сегодняшний день вопросов, касающихся особенностей спонтанной электрической активности как отдельных локусов миометрия, так и всего репродуктивного органа, включая обе фаллопиевы трубы и тело матки в условиях их интегративной деятельности.

Цель и задачи исследования.

Целью данного исследования явилось изучение электрофизиологических характеристик спонтанной электрической активности различных областей маточного рога и тела матки, а также процесса направленной координации ритмогенезов данных зон миометрия. В соответствии представленной целью были определены следующие задачи:

- ✓ Провести сравнительный анализ показателей спонтанной электрической активности различных ритмогенных областей маточного рога (овариальная, цервикальная зоны) и тела матки посредством комбинации электрофизиологических и морфофункциональных исследований.
- ✓ Изучить корреляцию спонтанных электрических активностей ритмогенных зон миометрия как в норме, так и при изоляции их друг от друга и воздействии окситоцина.
- ✓ Выявить роль овариальной зоны как водителя ритма для всех нижерасположенных отделов миометрия в норме, в условиях ее изоляции а также при последующем воздействии окситоцина.
- ✓ Изучить особенности спонтанной электрической активности средней области маточного рога как в норме, так и после ее обособления от приграничных овариальной и цервикальной зон и воздействии окситоцина путем комбинации электрофизиологических и морфофункциональных методов.

Научная новизна работы.

Впервые проведен анализ основных параметров активности ритмогенных областей миометрия таких как частота, амплитуда, средняя скорость нарастания пика, продолжительность нарастания, половина ширины, продолжительность активного состояния.

Анализ морфо-гистохимических данных впервые позволил выявить большое скопление функционально активных клеток на границе между миометрием и серозной оболочкой в овариальной области ритмогенной трубы.

Впервые показано влияние окситоцина на активность ритмогенных локусов маточной трубы. Окситоцин способствует увеличению возбудимости и синхронизации активностей всех пейсмейкерных зон миометрия, в том числе и овариального локуса, характеризующегося в норме максимальной активностью. Получены новые данные, выявляющие участие овариальной зоны маточной трубы в процессе координации спонтанных активностей ритмогенных областей миометрия.

Впервые исследована спонтанная электрическая активность средней зоны фаллопиевых труб: данный сегмент характеризуется значительно высокими значениями ПД по отношению к таковым в соседних зонах миометрия. Показана автономность активности среднего сегмента рога. На основе комплексных электрофизиологических и гистоморфологических исследований получены новые данные относительно воздействия окситоцина на автономную электрическую активность не только крайних областей рога, но также и на средний его сегмент.

Научно-практическое значение работы.

Настоящая работа представляет собой фундаментальное исследование проблемы возникновения спонтанной электрической активности гладкомышечной ткани, являющейся базой для формирования функциональной роли репродуктивных органов. Полученные результаты могут быть использованы в специальных лекционных курсах по физиологии висцеральных систем в учебном процессе медико-биологических вузов.

Результаты исследования, касающиеся выявления и изучения пейсмейкерной активности ритмогенных локусов миометрия позволят лучше понять механизмы, контролируемые сократительную способность миометрия. Изученные в работе условия возникновения единичных потенциалов действия в среднем сегменте миометрия маточной трубы в небеременной матке могут иметь важное значение для выявления различных заболеваний и дисфункций репродуктивной системы. Данные, касающиеся изучения роли окситоцина при стимуляции сократимости у небеременных животных могут быть использованы в клинической медицине для установления характера патологических состояний матки, и проведения направленной терапии, целенаправленного поиска лекарственных средств.

Апробация работы.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на IV Съезде физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека», «Регуляция и взаимодействие спонтанной активности ритмогенных областей миометрия у крыс» (Научные Труды, Сочи-Дагомыс, 8 -12 октября, 2014, стр. 162), XVI Всероссийской конференции с международным участием «Совещание по эволюционной физиологии имени академика Л.А. Орбели», «Особенности электрической активности среднего сегмента маточной трубы (19-22 октября 2020).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, глав обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, включающего 244 источника. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 24 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на 215 небеременных самках крыс массой 200-250 г., наркотизированных нембуталом (40-45 мг/кг) внутрибрюшинно в условиях *in situ*.

Эксперименты были острыми и после завершения регистраций животные умерщвлялись (введение дополнительного количества нембутала). Матка денервировалась перерезкой корешков нервов plexus hypogastricus, uterinus, uterovaginalis.

Регистрация активности проводилась одновременно с поверхности разных отделов матки – овариальной, средней и цервикальной областей левого маточного рога и тела матки. Спонтанная электрическая активность исследуемых зон отводилась биполярными электродами. Расстояние между электродами соответствовало 2 мм. Исключение взаимосвязи между ритмогенными областями осуществлялась путем перерезки маточного рога в соответствующей области в зависимости от поставленной задачи (рис.1).

Спонтанная электрическая активность регистрировалась на 8-канальном приборе, разработанном в институте физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА для оценки электрической активности гладкой мускулатуры (Казарян К.В. и соавт., 2011; Казарян К.В., Унанян Н.Г., 2013; Саркисян Р.Ш. и соавт., 2014).

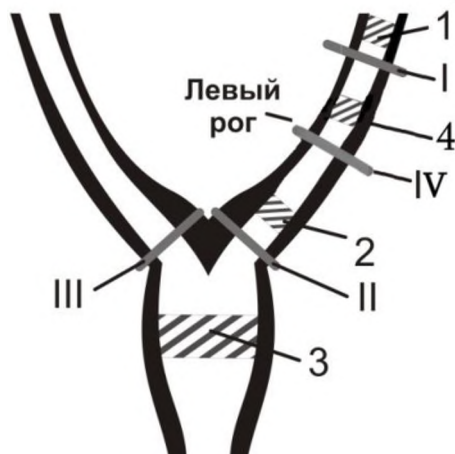


Рис. 1. Схематическое изображение тела матки и маточных труб крысы. 1,2,3,4 - соответственно области регистрации активности из овариального, цервикального, среднего отделов левой маточной трубы и тела матки; I,II,III,IV – области перерезок маточных труб.

Анализ результатов проводился путем определения значений следующих параметров спонтанных потенциалов действия: амплитуда (A), средняя скорость нарастания пика (V), продолжительность нарастания пика (T) (продолжительность увеличения амплитуды потенциала действия до максимального значения), половина ширины (t) (продолжительность формирования верхушки потенциала действия, соответствующей верхней половине его амплитуды), (F) (частота ритмогенеза потенциалов действия), (D) (продолжительность активного состояния). Все отмеченные показатели определялись путем их усреднения как в пределе одного эксперимента, так и всех экспериментов данной серии.

Последующий статистический анализ характера 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.

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.

Для изучения морфофункционального состояния рогов матки крыс был применён гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы (КФ) (Меликсетян И.Б., 2007), разработанный на базе метода Номоги. Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами “Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах” (Директива 2010/63/EU).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация характеристик спонтанной электрической активности ритмогенных областей миометрия крысы

В зависимости от местонахождения и условий возникновения пейсмекерной активности в миометриальной ткани возможны разные варианты их генеза. В таком случае нельзя исключить определенных отличий в характеристиках автономных спонтанных активностей, наблюдаемых в ритмогенных областях миометрия (тело матки, овариальная и цервикальная зоны маточных труб). Целью настоящей статьи явилось решение данных вопросов посредством комбинации электрофизиологических и морфофункциональных исследований, а также проведение сравнительного анализа показателей активности.

Регистрация активности проводилась одновременно с поверхности разных отделов матки – овариальной, цервикальной областей левого рога и тела матки (рис. 1).

На рис. 2 слева приведена запись одного из типичных экспериментов, представляющая собой картину активности при одновременной регистрации периодически и асинхронно возникающих всплеск спайковых разрядов из трех ритмогенных областей миометрия (рис. 1, обл. 1,2,3).

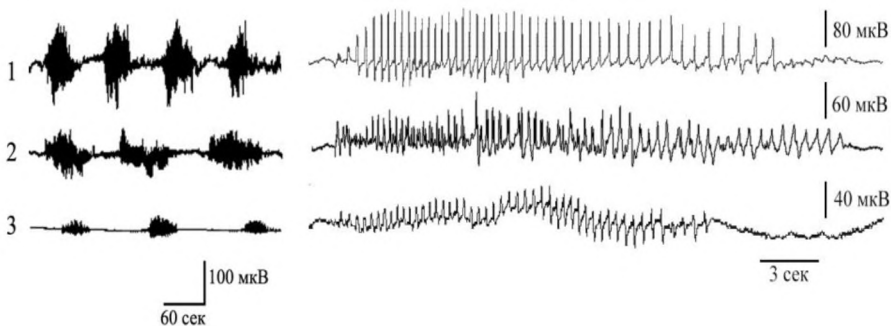


Рис. 2. Спонтанная электрическая активность разных областей миометрия в норме. 1,2,3 – соответствуют областям, представленным на рис. 1.

Анализ основных параметров потенциалов действия, формирующих всплески для каждой из ритмогенных областей в норме, выявил определенные различия в их свойствах. Активность овариальной области рога (рис.1, обл.1) характеризуется высокоамплитудными спайками, которые значительно превосходят таковые для нижерасположенной цервикальной зоны рога и тела матк (табл. 1).

Действительно, коэффициенты, характеризующие скорость формирования контура вершины потенциала действия, соответствующей верхней половине амплитуды ($K = A/2 : t$), в таком случае относятся друг к другу как 1666,3 : 290,9 : 162,1.

Таблица 1

Показатели спонтанных потенциалов действия различных отделов миометрия крысы в норме ($M \pm SD$)

Области регистрации и количество экспериментов, n	Амплитуда спайков (A), мкВ	Частота спайков, Гц	Средняя скорость нарастания пика (V), мкВ/сек	Продолжительность нарастания пика (T/2), сек	Половина ширины (t), сек
Овариальная область (1), n=14	133,3±9,9	1,44±0,12	1541,2±162,4	0,11±0,009	0,04±0,003
Цервикальная область (2), n=14	64,0±5,3 **	1,56±0,15	173,2±9,27 **	0,37±0,034 ***	0,11±0,01 **
Тело матки (3), n=14	29,18±3,09 ***##	1,67±0,16	108,1±8,75 **	0,34±0,037 ***	0,09±0,005 ***

Примечание. * – достоверность различий между 1 и 2, 1 и 3 зонами, # – достоверность различий между 2 и 3 зонами. Достоверность: ** $P < 0,01$ и *** $P < 0,001$ соответственно.

Наложение друг на друга, однако, уже усредненных форм потенциалов действия соответственно для каждой области позволяет наглядно представить все отмеченные выше изменения их параметров (рис. 3 Б).

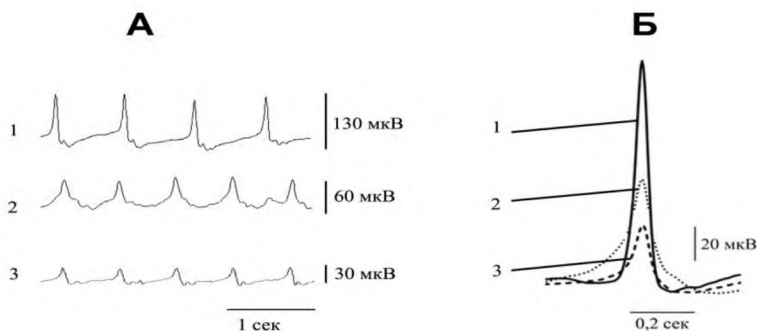


Рис. 3. Потенциалы действия из разных областей миометрия в норме. А – следующие друг за другом потенциалы действия из различных областей миометрия в норме. Б - наложение друг на друга усредненных форм единичных потенциалов действия из различных областей миометрия. 1,2,3 – соответствуют областям миометрия, представленным на рис. 1. n=14.

Анализ морфо-гистохимических данных показал, что на продольных срезах овариального отдела рога матки интактных крыс выявляются круглые или овальные клетки с высоким уровнем активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. Наиболее интенсивно выявляются ядра этих клеток. Однако с меньшей очаговостью такие же клетки обнаружены в цервикальном отделе рога (рис. 4 В) и в теле матки (рис. 4 Г).

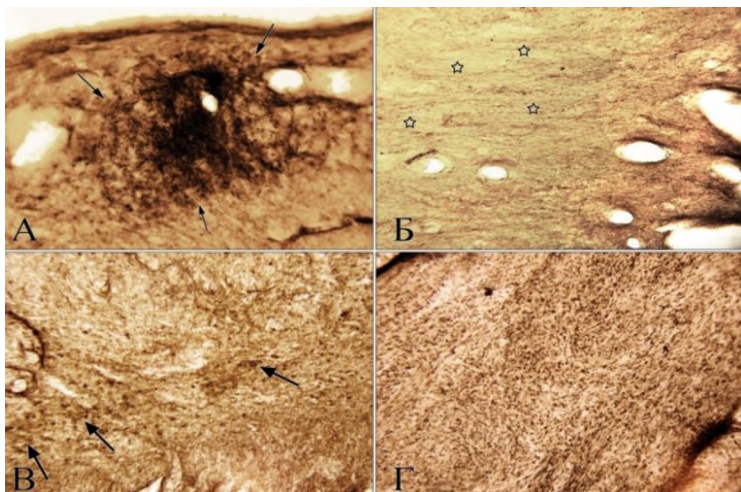


Рис. 4. Микрофотография продольных срезов различных отделов рога матки intactных крыс. А – овариальный отдел рога; Б – срединный отдел рога; В – цервикальный отдел рога, Г-тело матки; черные стрелки-клетки с высокой фосфатазной активностью, звездочки-миометрий, лишенный функционально активных клеток. Увеличение: 10 (А, Б, В, Г).

Таким образом, гистохимические результаты показали наличие различных «функциональных состояний» в исследуемых областях миометрия, что соответствует представленным выше электрофизиологическим результатам.

Полученные в работе данные свидетельствуют об несколько обособленном характере активности овариальной зоны, формирующей соответствующие, свойственные именно ей, вспышки разрядов активности в отличие от нижерасположенных областей миометрия.

Синхронизация электрической активности ритмогенных зон миометрия при воздействии окситоцина.

Изучение особенностей электрофизиологических свойств ритмогенных областей поможет выявлению механизмов, обеспечивающих их координацию для реализации согласованной контрактурной деятельности.

Матка по сравнению с другими гладкомышечными органами характеризуется особым реагированием на окситоцин. Возбуждающее действие данного гипофизарного гормона проявляется учащением спайковых разрядов и деполяризацией мембраны гладкомышечных клеток, способствуя возникновению спонтанно распространяющейся волны возбудимости (Osa T., Taga F., 1973; Kimura T. et al., 1996; Kazaryan K.V. et al., 2011). Подобная особенность окситоцина может способствовать процессам, обеспечивающим интегративную деятельность всех ритмогенных областей миометрия. Исходя из вышеизложенного целью настоящей работы явилось проведение сравнительного анализа характеристик автономных спонтанных ритмогенных зон миометрия небеременной крысы и изучение взаимовлияния между ними при воздействии окситоцина.

Электрическая активность во всех ритмогенных областях миометрия у небеременных крыс возникает автономно и асинхронно, а также имеет разные характеристики как составляющих их спайков, так и в целом вспышек активности (Cavaco-Goncalves S. et al., 2006; Казарян К.В., Унанян Н.Г., 2013).

Наибольшая амплитуда спайков и скорости их нарастания наблюдаются в овариальной области миометрия сравнительно с градуально уменьшающимися величинами этих показателей активности в цервикальной зоне рога и в теле матки. В этой же зоне наблюдается также наибольшая продолжительность ее активного состояния.

Изучение влияния окситоцина на спонтанную активность ритмогенных зон проводилось при введении окситоцина в концентрации 0,1 мкг/кг, являющейся оптимальной дозой для возбуждения миометрия (Kazaryan K.V. et al., 2011). Как видно на рис. 5 А, в этих условиях для всех трех исследуемых областей значительно увеличиваются амплитуда потенциала действия и, соответственно, скорость ее нарастания (овариальная область – на 41,85% и 36,8%, цервикальная область – на 39,31% и 39,77%, тело матки - на 40,62% и 35,84%).

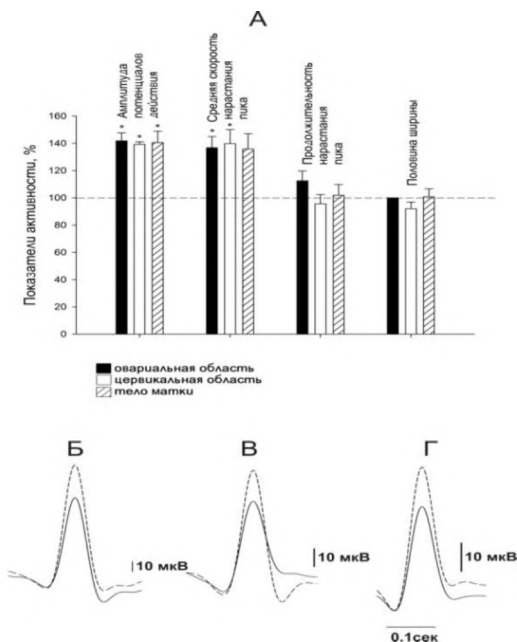


Рис. 5. Влияние окситоцина на спонтанную электрическую активность областей 1,2,3 (рис. 1). А. Процентное соотношение показателей потенциалов действия после введения окситоцина по отношению к норме. Штриховой линией показана норма, * $P < 0,05$, (достоверность различий по отношению к норме). Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия овариальной области в норме (сплошной контур), при воздействии окситоцина (штриховой контур). В. - аналогично "Б" для цервикальной области. Г. - аналогично "Б" для тела матки. $n=18$.

Таким образом, окситоцин способствует синхронному возрастанию данных параметров для всех трех исследуемых локусов почти на одну и ту же величину.

После изоляции друг от друга ритмогенных областей во всех зонах наблюдаются аналогичные изменения характеристик активности: в одних и тех же пределах по отношению к условиям до перерезки уменьшаются значения таких параметров как А и V (овариальная зона – на 31,87% и 35,56%, $P < 0,001$, цервикальная – на 31,12% и 34,21%, $P < 0,01$, тело матки – на 34,26% и 36,14%, $P < 0,01$); t для цервикальной области возрастает на 12% ($P=0,09$); T/2 и t для тела матки изменяются по сравнению с контролем незначительно (соответственно $P=0,4$ и $P=0,5$). Вместе с тем, при последующем введении окситоцина в условиях изоляции изменения всех анализируемых параметров потенциалов действия по отношению к условиям до перерезки для овариальной зоны отличаются от таковых цервикальной области миометрия и тела матки.

Весьма интересным оказался факт увеличения продолжительности активного состояния изолированной овариальной зоны при введении окситоцина до значения данного показателя, наблюдаемого до проведения соответствующей перерезки (табл. 2).

Таблица 2
Продолжительность активного состояния (мин) (после перерезок)

Области регистрации и количество экспериментов, n	Условия регистрации активности		
	Норма	Перерезка	После введения окситоцин
Овариальная область (1), n=18	0,63± 0,02	0,45±0,01	0,63±0,05
Цервикальная область(2), n=18	0,49±0,04	0,29±0,02	0,38±0,03
Тело матки (3), n=18	0,57±0,04	0,35±0,03	0,42±0,04

Согласно полученным в работе результатам, в овариальной зоне миометрия при воздействии окситоцина наблюдается также наибольшее возрастание периода генеза вспышек, в связи с чем, естественно, увеличивается продолжительность активного состояния, являющаяся одним из основных факторов обеспечивающих координацию активных зон миометрия (Maul H. et al., 2003; Garfield R.E., Maner W.L., 2007). Автономная активность овариальной области по своим электрофизиологическим свойствам занимает исключительное положение среди всех ритмогенных зон миометрия небеременной крысы (Osa T., Taga F., 1973; Mancinelli R. et al., 1988; Crane L. H., Martin L., 1991; Maul H. et al., 2003) и обладает также регуляторной ролью в обеспечении направленного воздействия всех взаимосвязанных между собой ритмогенных зон миометрия на тело матки (Казарян К.В., Унанян Н.Г., 2013).

Таким образом, на основании полученных результатов а также проведенного анализа литературных данных можно заключить о ведущей роли овариального отдела миометрия в процессе синхронизации отличных друг от друга по своим значениям показателей активности исследуемых областей миометрия при воздействии окситоцина.

Значение овариальной области в регуляции спонтанной электрической активности ритмогенных зон миометрия.

Показано, что каудально распространяющиеся электрические импульсы у интактных животных возникают в основном в овариальной зоне рога. В литературе отсутствуют однозначные данные, свидетельствующие о роли пейсмекеров той или другой области для обеспечения основной функции миометрия (однонаправленная перистальтика) или о последствиях при удалении одной из этих пейсмекерных зон. Выяснение данного вопроса требует дополнительных исследований. В настоящей работе целью явилось решение приведенных выше вопросов путем проведения сравнительного анализа показателей активности в условиях изоляции тела матки и приграничной к нему цервикальной зоны маточной трубы от влияния овариального локуса миометрия как в норме, так и при воздействии окситоцина.

Изучение влияния овариальной зоны рога на автономные пейсмекерные активности более дистально, последовательно расположенных цервикальную область миометрия и тело матки нами проводилось при пересечении маточной трубы в средней ее области (рис. 1 I).

Анализ изменений исследуемых в работе параметров потенциалов действия выявил уменьшение в основном значений амплитуды и средней скорости нарастания пика для овариальной и цервикальной зон миометрия (соответственно - овариальная область до $75 \pm 6,43\%$, $P \leq 0,05$; $80,4 \pm 4,2\%$, $P \leq 0,05$, цервикальная область до $79,98 \pm 3,5\%$, $P \leq 0,05$; $81,38 \pm 6,7\%$, $P \leq 0,05$). Подобная тенденция изменений, в несколько меньшей степени, отмечалась для этих же зон в отношении продолжительности активного состояния (рис. 6 А).

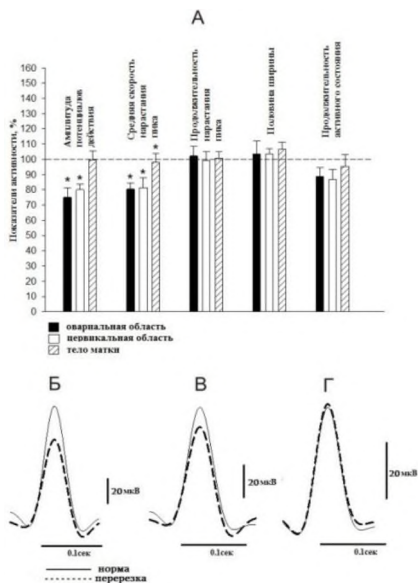


Рис. 6. Влияние перерезки маточного рога на спонтанную электрическую активность областей 1,2,3, (рис. 1 Д). А.Процентное соотношение показателей потенциалов действия по отношению к норме. Штриховой линией показана норма. * $P < 0,05$, (достоверность различий по отношению к норме). Б.Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия овариальной зоны в норме и после перерезки. В. Аналогично “Б” для цервикальной зоны. Г.Аналогично “Б” для тела матки. $n=19$.

Что же касается пейсмекерной активности тела матки, то для этого ритмогенного локуса миометрия в основном не имели место изменения параметров потенциалов действия и средней скорости нарастания пика.

Воздействия окситоцина, как фактора, способствующего выявлению роли овариальной зоны в процессе координации активностей всех ритмогенных областей миометрия проявилось как в условии нетронутого рога (норма), так и при его отсечении. При введении в вену при нормальных условиях наиболее оптимальной дозы окситоцина для возбуждения миометрия крысы (0,1 мкг/ кг) имеет место значительное увеличение величин амплитуды потенциалов действия и средней скорости нарастания пика соответственно для все трех областей: овариальная область – до $148,63 \pm 6,1\%$, $P \leq 0,001$; $141,03 \pm 7,6\%$, $P \leq 0,01$, первичкальная область – до $143,85 \pm 3,5\%$, $P \leq 0,001$; $146,89 \pm 8,5\%$, $P \leq 0,001$, тело матки – до $146,20 \pm 7,2\%$, $P \leq 0,001$; $139,73 \pm 8,2\%$, $P \leq 0,05$.

При воздействии той же дозы окситоцина в условиях изоляции овариального локуса от нижерасположенных зон миометрия наблюдались отличные от вышеописанных изменения величин параметров потенциалов действия. Получено возрастание амплитуды потенциалов действия и средней скорости нарастания пика до $134,86 \pm 2,5\%$, $P \leq 0,05$; и $139,49 \pm 4,5\%$, $P \leq 0,001$ для овариального локуса. Для этой же области возрастает также и продолжительность активного состояния (до $123,81 \pm 7,3\%$, $P \leq 0,05$). Что же касается цервикальной области и ритмогенной зоны тела матки величины вышеописанных параметров активности по сравнению с таковыми для нетронутого рога возрастают на небольшие величины.

Согласно полученным результатам, если в условиях целостности маточной трубы воздействие окситоцина способствует возрастанию величин амплитуды, средней скорости возрастания пика потенциала действия, а также продолжительности активного состояния на аналогичные величины, то в условиях изоляции цервикальной зоны и тела матки от влияния овариального локуса подобные изменения параметров имеют место лишь для последнего.

Таким образом, окситоцин способствует реализации ведущей роли овариального локуса в процессе координации всех ритмогенных зон миометрия небеременной крысы.

Электрическая активность средней области маточной трубы у крыс

Существование локализации пейсмейкеров является важным фактором, определяющим направление распространения волны возбудимости в миометриальной ткани. При этом, наличие более высокочастотных пейсмейкеров в овариальной зоне рога по отношению к цервикальному локусу обеспечивает возникновение сократительной волны именно в данной области. На сегодняшний день остается спорным вопрос относительно возможности среднего сегмента маточной трубы небеременных крыс генерировать автономные пейсмейкерные сигналы.

Так, в отношении характера активности для центрального локуса миометрии маточной трубы, наблюдаемого при эстральном цикле, получены противоречивые данные. Возможно, данная особенность гладкомышечной ткани центральной зоны рога при различных фазах эстрального цикла выражается по-разному (Stane L.H., Martin L., 1991; Dodds K.N. et al., 2015). Так или иначе отсутствие спонтанной скоординированной активности при нормальных условиях в данной зоне не исключает наличия определенного взаимодействия последнего с ритмогенными крайними областями маточной трубы. Изучению данного вопроса а также характера электрической активности в среднем локусе рога и посвящена настоящая работа.

Изучение воздействия ритмогенеза приграничных к среднему сегменту рога областей проводилось путем поступенчатого отсечения маточной трубы в определенных зонах (рис. 1 I,IV).

Наряду с отсутствием активности в средней зоне в 30-35% случаев из числа всех проведенных экспериментов наблюдается активность в виде разрядов всплеск (будем относить к “варианту А”) а также (в 20-25% случаев) возможно регистрировать единичные низкоамплитудные потенциалы действия (будем принимать за “вариант Б”) (рис. 7).

Согласно полученным нами ранее результатам, овариальная зона рога среди всех ритмогенных областей миометрии характеризуется наличием высокоамплитудных быстрых потенциалов действия (Као С.У., 1959; Казарян К.В. и соавт., 2010; Hnpanyan N.G., Kazaryan K.V., 2012). Вместе с тем, как видно из табл. 3 в основном все характеристики всплеск активности среднего локуса несколько превышают таковые овариальной области (амплитуда – на 23%, $P<0,01$; скорость нарастания пика и продолжительность нарастания пика соответственно – на 22%, $P<0,05$; половина ширины - на 29%, $P<0,05$).

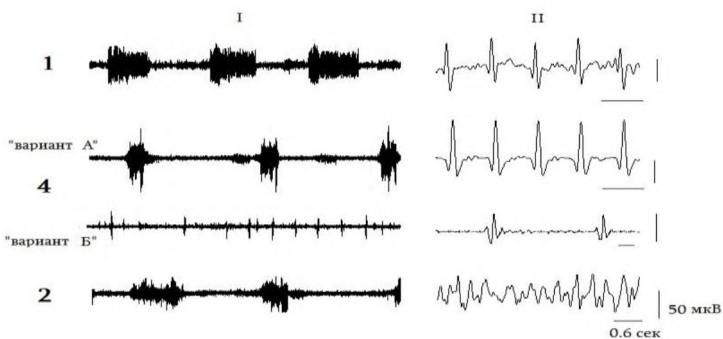


Рис. 7. Спонтанная электрическая активность разных областей миометрии маточного рога. I, 1,3 – соответственно овариальная и цервикальная области, представленные на рис. 1. 2 – средняя область: “вариант А” – чередующиеся всплески активности; 2 “вариант Б” – единичные потенциалы действия. II. Развернутые формы активности представленных слева соответствующих областей. $n=20$

Показатели спонтанных потенциалов действия различных отделов маточной трубы

Области регистрации и количество экспериментов, n		Амплитуда потенциалов действия (А), мкВ	Средняя скорость нарастания пика (V), мкВ/сек	Продолжительность нарастания пика (Т/2), сек	Половина ширины (t), сек
Овариальная область, n=20		103,18 ± 8,01	2100,43 ± 198,30	0,05 ± 0,00	0,04 ± 0,00
Средняя область, n=20	Вариант А	126,9 ± 7,50	2583,53 ± 79,00	0,07 ± 0,00	0,05 ± 0,00
	Вариант Б	46,19 ± 3,80	705,65 ± 65,20	0,07 ± 0,00	0,06 ± 0,00

Полная изоляция среднего сегмента проводилась путем последующего отсекания от данной зоны проксимально к ней расположенной овариальной области. В экспериментах “варианта А” сразу же отмечалось исчезновение ранее наблюдаемых всплесков активности и по истечении 5 мин. в среднем сегменте миометрия рога стали появляться относительно ритмичные высокоамплитудные потенциалы действия. Вместе с тем в аналогичной серии экспериментов “варианта Б” наблюдаемые в норме единичные, хаотично возникающие потенциалы действия (рис. 7, 2) при полной изоляции среднего локуса почти не изменяли своих характеристик, лишь несколько возрасла величина амплитуды потенциалов действия (на 10% $P < 0,05$) (рис. 8).

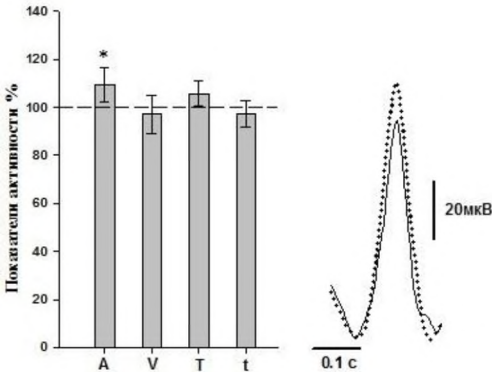


Рис. 8. Процентное соотношение показателей потенциалов действия средней зоны (“вариант Б”, рис. 7) после перерезки “I” (рис. 1) по отношению к значениям после перерезки “IV” (рис. 1) (принимается за 100%).* $P < 0,05$ (достоверность различий по отношению к перерезке “IV”). Справа – наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия средней зоны после перерезки “IV” (сплошной контур) и после перерезки “I” (точечный контур). n=20.

В работе нами показана возможность возникновения у небеременных крыс всплесков активности наряду с овариальной зоной также и в среднем сегменте рога («вариант А»). Сразу же после перерезки (рис. 1, I) регистрируемые всплески активности исчезают и минут через 5 наблюдается возникновение единичных потенциалов действия. Интересен тот факт, что единичные потенциалы действия в всплесках активности, регистрируемых из средней зоны до ее изоляции превосходят таковые, наблюдаемые в норме в овариальной зоне.

Возможно, экспериментальные животные, относящиеся к “варианту А” находились в эстральном цикле и высокие значения потенциалов действия связаны с воздействием определенных гормонов, возбуждающих миометрий и обеспечивающих

реализацию эстрального цикла путем возникновения единичных контрактур на основе высокоамплитудных потенциалов действия (Maul H. et al., 2003).

Так или иначе, приведенные результаты свидетельствуют об определенной обособленности электрофизиологических характеристик миометрия среднего сегмента рога по сравнению с таковыми крайних областей органа, которая проявляется для обеспечения эстрального цикла животных. Однако, утверждение данных тезисов требует дальнейших тщательных исследований на различных экспериментальных уровнях.

Влияние окситоцина на электрическую активность средней зоны фаллопиевой трубы

Типичная для гладкомышечной ткани матки вспышкообразная пейсмекерная электрическая активность наблюдается в локальных областях миометрия фаллопиевых труб (оварияльная и цервикальная области) и в самом теле матки.

Однако, в отношении механизмов возникновения спонтанной активности в среднем сегменте маточной трубы возникает вопрос - существует ли точный пейсмекерный механизм для определенных клеток или это касается неких областей?

Гипофизарный гормон, окситоцин, относится к ключевым регуляторам контрактурной деятельности миометрия. И его влияние проявляется деполяризацией мембраны гладкомышечных клеток, учащением спайковых разрядов, увеличением продолжительности и амплитуды фазических контрактур (Shmygol A. et al., 2006; Arrowsmith S. et al., 2012; Domino M. et al., 2018). Подобная характеристика окситоцина может способствовать процессам, обеспечивающим как возникновение, так и регуляцию спонтанной активности средней зоны рога.

Целью настоящей работы явилось решение вышеизложенных вопросов методом сравнительного анализа характеристик электрической активности среднего локуса с таковыми приграничных с ним областей, как в норме, так и при его изоляции и воздействии окситоцина, а также проведения морфофункциональных исследований.

Результаты сравнительного анализа значений показателей активности среднего сегмента маточной трубы с таковыми приграничных оварияльной и цервикальной областей представлены на рис. 9 А.

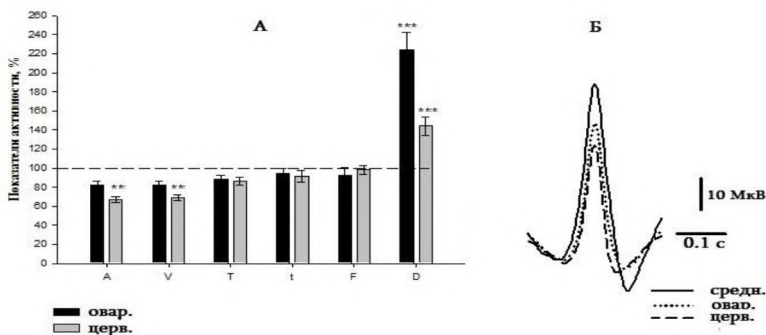


Рис. 9. Показатели потенциалов действия оварияльной и цервикальной областей в норме. А – процентное соотношение показателей потенциалов действия оварияльной и цервикальной областей по отношению к средней зоне. Штриховой линией показан контроль (средняя зона), $**P < 0,01$, $***P < 0,001$, (достоверность различий по отношению к средней зоне). Б – наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия средней (сплошной контур), оварияльной (точечный контур) и цервикальной (штриховой контур) областей. $n=19$.

В норме значения параметров активности данного локуса несколько выше характеристик приграничных с ним областей за исключением продолжительности генеза всплеск. Описанные изменения параметров потенциалов действия овариальной и цервикальной областей по отношению к среднему сегменту рога наглядно видны при наложении друг на друга развернутых усредненных форм потенциалов действия (рис. 9 Б).

Окситоцин, характеризуясь возбуждающим действием на гладкомышечную ткань миометрия, и может послужить фактором, содействующим выявлению реакции также среднего сегмента рога в этом процессе.

В соответствии с рис. 10 А показано синхронное возрастание амплитуды, скорости нарастания амплитуды и продолжительности генеза всплеск для овариальной и цервикальной зон (соответственно до $145,2 \pm 9,8 \%$, $142 \pm 8,6 \%$ и $130 \pm 13,3\%$ для овариальной области; до $143,6 \pm 9,3 \%$, $140 \pm 7,5 \%$ и до $126,7 \pm 9,6 \%$ для цервикального отдела), в отношении среднего сегмента данный эффект выражается лишь увеличением продолжительности генеза всплеск (до $142 \pm 10,6\%$).

Изоляция среднего сегмента маточного рога спутствуется в различной степени уменьшением показателей активности всех трех областей, однако наименьшие изменения наблюдаются в среднем локусе миометрия. Тем не менее, полученные результаты могут свидетельствовать о взаимовлиянии между активностью средней зоны маточной трубы с ритмогенезом приграничных с ней областей.

Введение же окситоцина в условиях изоляции друг от друга трех зон приводит к увеличению значений показателей активности всех областей. Вместе с тем, такие параметры потенциалов действия овариальной и цервикальной зон как амплитуда, скорость ее нарастания и частота генеза спайков значительно превосходят таковые среднего сегмента.

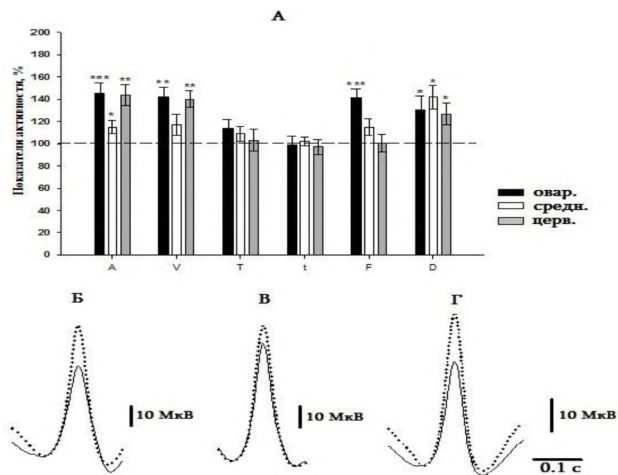


Рис. 10. Влияние окситоцина на спонтанную электрическую активность областей. А – процентное соотношение показателей потенциалов действия после введения окситоцина по отношению к норме. Пунктирной линией показана норма, (для каждой области своя) * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, (достоверность различий по отношению к норме). Б – наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия овариальной области в норме (сплошной контур), при воздействии окситоцина (точечный контур). В – аналогично для средней зоны. Г – аналогично для цервикальной области. $n=19$.

Однако, при воздействии окситоцина как в норме, так и после изоляции области выявлено значительное увеличение продолжительности генеза вспышек, являющейся одним из основных показателей, характеризующих степень возбудимости миометрия (Maul H. et al., 2003; Garfield R.E., Maner W.L., 2007).

Представленные в работе результаты могут свидетельствовать об автономной, обособленной активности среднего локуса, формирующего отличный от соседних ритмогенных областей определенный тип вспышек потенциалов действия.

Согласно морфо-гистохимическим результатам выявлено наличие различных «физиологических» состояний в исследуемых зонах, подтверждающих вышеизложенные электрофизиологические данные (рис. 11 А-Е).

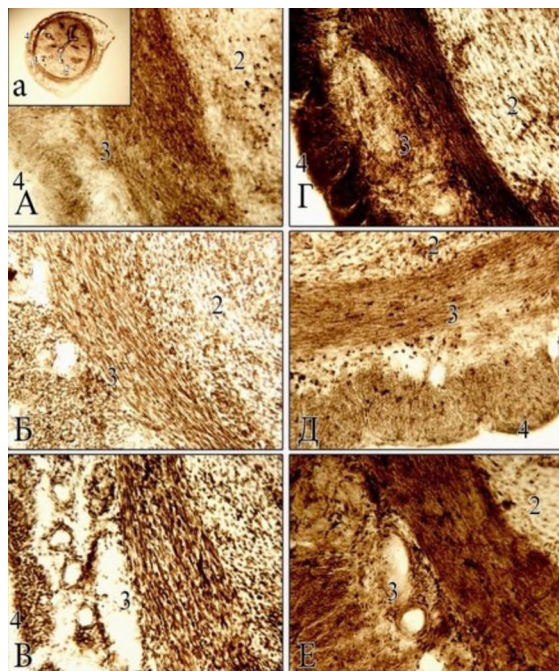


Рис. 11. Фронтальные срезы рога матки крысы в норме (А-В) и под воздействием окситоцина (Г-Е). (1– просвет рога матки; 2 – слизистая оболочка; 3 – мышечная оболочка; 4 – серозная оболочка). А, Г - овариальный отдел; Б, Д - средний отдел; В, Е - цервикальный отдел рога матки. Метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. Увеличение: об. 25 (а); 160 (А, Б, В, Г, Д, Е), цифровое ув. 8Мп.

В отношении мышечной оболочки, выявлены значительные различия в метаболизме миогенных элементов и наиболее интенсивно окрашиваются миогенные структуры вблизи яичников (овариальный отдел рога) как интактных крыс, так и под воздействием окситоцина (рис. 11 А, Г). Наибольшая ферментативная активность как в норме, так и при воздействии окситоцина отмечается в овариальном отделе рога (рис. 11 Г), далее в несколько меньшей степени в цервикальном локусе (рис. 11 Е) и лишь затем в среднем сегменте маточной трубы (рис. 11 Д).

Таким образом, подтверждается наличие некоего собственного механизма, обеспечивающего возможность возникновения спонтанной электрической активности в центральном отделе рога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость однонаправленного распространения волны возбуждения для выполнения функциональной роли репродуктивного органа свидетельствует в пользу локализации, автоматизма в определенных ритмогенных областях (Shmygol A. et al., 2006).

Все три ритмогенные области миомерия, будучи автономными и миогенными, характеризуются ритмогенезом с присущими каждой из них параметрами потенциалов действия и, соответственно, разрядов всплеск (Cavaco-Goncalves S. et al., 2006; Казарян К.В., Унанян Н.Г., 2013). Вместе с тем для реализации репродуктивной функции необходимы определенные процессы, регулирующие их интегративную деятельность и сопряженную с ней синхронизацию пейсмекерной электрической активности всех активных зон (Crane L. H., Martin L., 1991; Buhimschi C.S. et al., 2000; Parkington H.C., Coleman H.A., 2001; Казарян К.В., Унанян Н.Г., 2013).

Несмотря на градуальное уменьшение величин амплитуды потенциалов действия в ритмогенных локусах миомерия в зависимости от их расположения от овариальной области, окситоцин способствует подобному изменению характеристик потенциалов действия активности для всех зон в норме. Однако, в условиях изоляции друг от друга областей исследования действие гормона способствует формированию быстрых и высокоамплитудных потенциалов действия, соответствующих таковым, наблюдаемым в норме лишь для овариальной зоны миомерия.

Таким образом, автономная активность овариального сегмента миомерия, занимая исключительное положение среди всех ритмогенных областей, способна обеспечить координацию между собой их контрактурную активность.

Распространения волны контрактуры вдоль репродуктивных органов зависит не только от механизмов, способствующих координации между собой различные типы пейсмекерной активности ритмогенных областей миомерия, но и участия в данном процессе среднего сегмента маточного рога. Вместе с тем известно, что физиологическая роль данной зоны выявляется при эстральном цикле. Хотя ритмогенными зонами маточных труб являются овариальная и цервикальная локусы миомерия, тем не менее выявлена возможность генеза электрической активности и в этой области рога.

В соответствии с полученными нами результатами в отличие от овариальной и цервикальной ритмогенных областей в среднем отделе маточной трубы наряду с электрической активностью в виде всплеск потенциалов действия возможно также возникновение асинхронно возникающих единичных спайков. Таким образом, вышеизложенные данные позволяют заключить о наличии автономного, отличного от других зон, характеризующихся ритмогенностью, особого типа механизмов генеза спонтанного электрического автоматизма.

Каждой из ритмогенных зон миомерия крысы, локализованных в овариальной и цервикальной областях маточных труб а также в теле матки присуще собственная автономная пейсмекерная активность в виде разрядов всплеск потенциалов действия. Изоляция данных областей друг от друга, в том числе и среднего сегмента рога, характеризующегося особым типом электрической активности, отличной от таковых ритмогенных локусов, свидетельствует о тесной корреляции между собой всех областей миомерия. Данный процесс регулируется овариальной зоной, обеспечивающей синхронизацию направленной спонтанной активности всех областей миомерия для реализации функциональной деятельности репродуктивного органа.

ВЫВОДЫ

При проведении сравнительного анализа характеристик спонтанной электрической активности ритмогенных областей миометрия небеременных крыс в норме (овариальная и цервикальные зоны маточных труб, тело матки), была получена значительная разница величин параметров овариального локуса миометрия по сравнению с близкими друг к другу показателями характеристик активности для двух других ритмогенных областей.

Воздействие окситоцина способствует синхронному возрастанию показателей активности для всех трех пейсмейкерных зон миометрия на одну и ту же величину по отношению к норме (в пределах 40%) В условиях изоляции каждого из них влияние окситоцина также приводит к увеличению возбудимости их активностей, однако, при этом, в отношении овариальной области выявлено наибольшее увеличение амплитуды потенциала действия и скорости ее нарастания (соответственно до 154% и 166%) в этих же условиях.

Изоляция овариального локуса рога от дистально расположенных цервикальной области и тела матки в условиях влияния окситоцина способствует лишь для данной зоны увеличению величин параметров спонтанной активности, характеризующих степень возбудимости миометрия. При этом в отношении цервикального сегмента миометрия и тела матки все изменения значений показателей активности представлены в значительно меньшей степени.

Анализ характеристик спонтанной электрической активности среднего сегмента миометрия рога наряду с отсутствием электрогенеза выявил возможность возникновения как единичных, хаотически возникающих потенциалов действия, так и всплеск активности, однако, несколько отличных от наблюдаемых в овариальной зоне.

В условия изоляции среднего сегмента а также влияния окситоцина выявлен автономный ритмогенез данной зоны, формирующей определенный тип спонтанной электрической активности, отличной от таковых, приграничных с ней областей маточной трубы.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Казарян К.В., Унанян Н.Г., Саваян А.А., Пилипосян Т.А., Мкртчян А.В., Манукян А.М. Идентификация характеристик спонтанной электрической активности ритмогенных областей миометрия крысы. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 2015, Т. 51, №5, С. 340-346.
2. Казарян К.В., Унанян Н.Г., Пилипосян Т.А., Мкртчян А.В. Регуляция и взаимодействие спонтанной активности ритмогенных областей миометрия у крыс. // Научные Труды IV Съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» Сочи-Дагомыс, 8-12 октября, 2014, С. 162.
3. Казарян К. В., Унанян Н. Г., Пилипосян Т. А. Особенности влияния окситоцина на спонтанную электрическую активность овариальной зоны миометрия крысы. // Доклады НАН РА, 2015, Т.115, №3, С. 237-245.
4. Казарян К. В., Пилипосян Т. А. Овариальная область миометрия и ее роль в регуляции спонтанной электрической активности. // Медицинская Наука Армении, 2016, Т. LVII, №2, С. 46-54.
5. Казарян К.В., Унанян Н.Г., Пилипосян Т. А. Синхронизация электрической активности ритмогенных областей миометрия при воздействии окситоцина. // Росс. физиологический журнал им. И. М. Сеченова, 2016, Т. 102, №3, С. 317-329.
6. Казарян К. В., Унанян Н. Г., Пилипосян Т. А. Мкртчян Э. Х. Значение овариальной области в регуляции спонтанной электрической активности ритмогенных зон миометрия. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 2017, Т. 53, №5, С. 368-375.
7. Пилипосян Т. А. Воздействие окситоцина на спонтанную электрическую активность овариальной и цервикальной областей маточной трубы крысы. Медицинская Наука Армении, 2019, Т. 59, №1, С. 86-94.

8. Пилипосян Т. А. Автономность спонтанной активности овариальной зоны маточной трубы крыс. //Доклады НАН РА, 2019, Т.119, №2, С. 171-176.
9. К. В. Казарян, Т. А. Пилипосян, Н.Г.Унаниян. Влияние автоматизма овариальной зоны маточного рога на электрическую активность среднего сегмента. //Доклады НАН РА, 2019, Т.119, №4, С. 334-338.
10. Казарян К.В., Пилипосян Т.А., Унаниян Н.Г. Электрическая активность средней области маточной трубы у крыс. "East European Science Journal". 2019, V 2 11(51). с. 13-21..
11. Казарян К.В., Пилипосян Т.А., Унаниян Н.Г. Влияние окситоцина на электрическую активность средней зоны маточного рога. //Доклады НАН РА, 2020, Т.120. №3. С.214-221.

**ՓԻԼԻՊՈՍՅԱՆ ՏԱԹԵՎԻԿ ԱՐՏԱՎԱԶԴԻ
ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՀԱՍՏԱԿԱՐԳԻ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ՀԱՐԹ
ՄԿԱՆԱՑԻՆ ՀՅՈՒՄՎԱԾՔԻ ԷԼԵԿՏՐԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԱՍՓՈՓԱԳԻՐ**

Վերարտադրողական համակարգի հիմնական գործառույթը՝ արգանդի և նրա փողերի ուղղորդված կծկողականության կարգավորման է, օրգանի վերջնական գործառույթի ծննդաբերության իրականացման համար: Այդ գործընթացը ապահովում է արգանդի մկանային թաղանթի ինքնաբերական էլեկտրական ակտիվությունը, որն արտահայտվում է անհամաչափ ծագող գործողության պոտենցյալների (ԳՊ) բռնկումների ձևով: Աշխատանքի նպատակն է՝ արգանդի և նրա փողերի մկանային շերտի պեյսմեկերային ինքնավարության հիմնական էլեկտրաֆիզիոլոգիական բնութագրիչների հետազոտումը, ինչպես նաև այդ շրջանների ակտիվությունների սինխրոնիզացիան:

Իրականացվել է ԳՊ-ների հիմնական պարամետրերի վերլուծություն ինչպես դասական էլեկտրաֆիզիոլոգիական, այնպես էլ մորֆո-հիստոքիմիական հետազոտության մեթոդներով վերը նշված շրջանների ակտիվությունների միաժամանակյա գրանցման պայմաններում: Բացահայտվել են արգանդամկանի ձվարանային շրջանի ակտիվության ցուցանիշների նշանակալից տարբերություններ հարակից մյուս երկու շրջանների ակտիվության պարամետրերի համեմատությամբ: Մորֆո-հիստոքիմիական տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել ֆունկցիոնալ ակտիվ բջիջների առավել մեծ կուտակումներ ձվարանային շրջանի միոմետրիումի և սերոզային թաղանթի սահմանին:

Բացահայտվել է, որ օքսիտոցինը խթանում է ռիթմածին շրջանների բոլոր հիմնական պարամետրերի համաչափ աճը: Օքսիտոցինի ազդեցության պայմաններում հետազոտվել է նաև արգանդի փողի ձվարանային շրջանի դերը միոմետրիումի մյուս երկու ինքնաբերական ռիթմածին շրջանների ակտիվությունների կոորդինացման գործընթացում ինչպես նորմայում, այնպես էլ այդ շրջանի մեկուսացման պայմաններում՝ առավել դիստալ տեղակայված ակտիվ շրջաններից միջին մասում կտրվածքի միջոցով: Համաձայն մեր տվյալների, օքսիտոցինը, նորմայում (մինչ փողի ձվարանային շրջանի մեկուսացումը) խթանում է երեք ռիթմածին շրջանների ակտիվության ցուցանիշների աճը, իսկ մեկուսացման պայմաններում նկատվում է ակտիվության պարամետրերի աճ միայն ձվարանային շրջանում: Վերը նշվածը վկայում է ակտիվությունների կոորդինացման գործընթացում ձվարանային շրջանի առաջատար դերի մասին:

Հայտնաբերվել է, որ ի տարբերություն ռիթմածին ձվարանային և ցերվիկալ շրջանների, արգանդի փողի միջին մասում ակտիվության բացակայության հետ մեկտեղ դիտվում են ինչպես եզակի ԳՊ-ներ, այնպես էլ ԳՊ-ների բռնկումներ: Փողի միջին շրջանի ակտիվության ցուցանիշների համեմատական վերլուծության արդյունքները վկայում են, որ միջին շրջանի պեյսմեկերային ակտիվությունը մեկուսացված է ինչպես ինքնավար հարակից ձվարանային, այնպես էլ ցերվիկալ շրջաններից: Մորֆո-հիստոքիմիական արդյունքները հաստատում են միջին շրջանում սեփական մեխանիզմի առկայությունը, որն ապահովում է ինքնաբերիկ էլեկտրական ակտիվությունը:

PILIPOSYAN TATEVIK
ELECTRICAL ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLE TISSUE OF THE
REPRODUCTIVE SYSTEM IN RATS
SUMMARY

The main function of reproductive system is to regulate directed contraction of the uterus and uterine horns for realization of the labor (childbirth). This process is provided by spontaneous electrical activity of the uterine smooth muscle layer, the later is presented by periodically, asynchronously arising bursts of action potentials (AP). The aim of this work is to analyze the main electrophysiological characteristics of the automatisms in pacemaker areas of the uterus and uterine horns, as well as the synchronization of the activities in these areas.

Classic electrophysiological and morpho-histochemical methods were used to analyze the main parameters of AP in simultaneous recording of activities from the above-mentioned areas. A significant difference in the activity parameters of the ovarian horn area was revealed in comparison with the other two regions. Analysis of morpho-histochemical data has shown large accumulations of functionally active cells in the ovarian horn area (the regions where myometrium borders to serous membrane).

It was revealed that oxytocin promotes a synchronous increase in the main parameters of all rhythmogenic areas. The role of the ovarian horn area was analyzed in coordination of spontaneous activities of two other myometrial rhythmogenic areas in norm as well as in transection between the ovarian region and more distally located active areas of the uterine horn (by cutting the horn in its middle part). According to our data, oxytocin stimulates the activity parameters of all three rhythmogenic areas in norm. In the case of isolation of the ovarian horn area, an increase in activity parameters was observed only for the ovarian region. Thus, the leading role of the ovarian locus in the process of coordinating the activities of all the above areas was proven.

In contrast to the rhythmogenic ovarian and cervical horn areas, along with the absence of activity, the both - single APs and bursts were registered in the mid region of the uterine horn. A comparative analysis of the activity characteristics in the mid region with those of the border areas of the uterine horn was carried out. The results obtained indicate the isolation and autonomy of the pacemaker activity of the mid region from the automatisms of the ovarian and cervical regions adjacent to it. Morpho-histochemical results confirm the existence of its own mechanism, which provides the probability of the occurrence of spontaneous electrical activity in the central part of the uterine horn.