

© Ульянов В.О.

УДК 616-092:618.4-008.6:618.414.1:614.876

## СТРЕСІНДУКОВАНІ ПОРУШЕННЯ СКОРОТЛИВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МАТКИ

**В.О. Ульянов**

*Кафедра гістології, цитології та ембріології (зав. – к. мед. н. В.О. Ульянов) Одеського державного медичного університету*

**Резюме.** В роботі досліджено вплив хронічного стресу (ХС) на скоротливу діяльність матки невагітних самок щурів *in vitro*. Встановлено, що розвиток ХС супроводжується порушеннями частоти, тривалості та амплітуди скорочень міометрія. Опромінення перед моделюванням стресу поглиблює розлади скоротливої діяльності матки. В основі виявлених порушень лежать зміни активності ацетилхолінестерази міометрія.

**Ключові слова:** хронічний стрес,  $\gamma$ -опромінення, міометрій.

В сучасних екологічних умовах організм людини зазнає негативного впливу численних несприятливих чинників [1, 2]. Провідними на сьогодні є вплив іонізуючої радіації в малих дозах [3] та соціально-економічних умов, які призводять до формування стресу [4] і, врешті-решт, створюють умови для розвитку соматичної патології, зокрема репродуктивної системи [5-8]. З цим пов'язують зростання в структурі акушерської патології розладів скоротливої діяльності матки (Мт) [9, 10]. Незважаючи на активні дослідження впливу іонізуючої радіації та стресу на репродуктивну систему, особливості розладів скоротливої функції Мт та їх механізми при поєднаній дії мало досліджені. З'ясування цих механізмів вкрай важливе для розробки патогенетично обґрунтованих методів профілактики розладів скоротливої діяльності Мт.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив хронічного емоційно-больового стресу на скоротливу діяльність Мт в експерименті.

**Матеріал і методи.** Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих самках щурів лінії Вістар відповідно до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними

[11] та положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей". Тварини поділені на дві групи. Першій групі тварин відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес, другій після фракціонованого  $\gamma$ -опромінення в сумарній дозі 1,0 Гр відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес. Групу порівняння становили статевозрілі інтактні невагітні самки.

Експериментальних тварин піддавали тотальному  $\gamma$ -опроміненню на гамма-терапевтичній установці АГАТ-Р № 83 (ізотоп  $^{60}\text{Co}$ ). Опромінення проводили при потужності дози 107 рад/хв, відстані від джерела до поля – 0,75 м, розміри поля – 0,2x0,2 м, одноразово по 0,1 Гр кожні 72 год. до досягнення сумарної дози 1,0 Гр. Дозиметричний контроль проводився дозиметричною службою Одеського обласного онкологічного диспансеру, на базі якого проводили опромінення.

Для моделювання хронічного стресу (ХС) використовували класичну модель, яка характеризується помірною інтенсивністю стресогенного впливу і стандартністю, відповідає умовам гуманного ставлен-

ня до лабораторних тварин. Для цієї моделі відома тривалість стадій загального адаптаційного синдрому [12]. З метою відтворення хронічного емоційно-больового стресу щурів піддавали щоденній тригодинній дії електричного струму силою 6 мА протягом 18 діб у спеціальній камері з двома платформами (великою і маленькою), в дно яких вмонтовані електроди. Електричні імпульси подавали дозовано і стохастично. Коли струм подавали на велику платформу, щури переходили на маленьку. Після вироблення рефлексу, при якому щури уникають великої платформи, електричні імпульси подають на маленьку платформу. В часовому проміжку між ударами електричного струму тварини постійно перебувають у напруженому стані, очікуючи наступного подразнення. Останнє створює у щурів тривогу, яка супроводжується характерними вегетативними реакціями (тахіпное, тахікардія, екзофтальм, вокалізація, агресивна оборонна поза). Стадія тривоги при цьому тривала впродовж перших 4 діб, з 5-ї по 14-ту добу наставала стадія резистентності. Після 15-ї доби стресогенного впливу електричного струму розвивалася стадія виснаження [12].

Тварин виводили з експерименту на 3-тю, 10-ту та 17-ту доби відтворення ХС, що відповідає стадіям тривоги, резистентності та виснаження. Щурів забивали шляхом швидкої декапітації, видаляли Мт, готували ізольовані смужки міометрія, кріостатні зрізи.

Для визначення активності ацетилхолінестерази шматочок тіла і рогу Мт фіксували у 4 % розчині формаліну з сахарозою, готували кріостатні зрізи, які занурювали у інкубаційну суміш, де холінергічні компоненти забарвлювалися в коричневий колір (метод Карновського), інтенсивність якого відповідала активності ацетилхолінестерази [13]. За допомогою світлового мікроскопа "Carl Zeiss Axiostar plus" з цифровою відеосистемою отримували електронне зображення полів зору досліджуваних мік-

ропрепаратів і визначали оптичну щільність забарвлених компонентів за допомогою програмного забезпечення "ВідеоТест-Мастер" (ООО "ВідеоТест", Россія). Оптичну щільність визначали в умовних одиницях (у. о.) яскравості.

Скоротливу діяльність Мт досліджували *in vitro* на ізольованих препаратах гладеньких м'язів в умовах максимально наближених до ізометричних [12, 14]. Визначали тривалість скорочення, тривалість інтервалів між скороченнями, максимальну амплітуду скорочення, частоту скорочень за 10 хв спостереження. Скоротливу діяльність МТ досліджували на стадії діеструс естрального циклу.

Оцінку вірогідності відмінностей у досліджуваних групах проводили за допомогою пакету статистичних програм "Statistica 5.5". Відмінності досліджуваних показників оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу. В разі, якщо нульова гіпотеза відкидалася, для подальшого аналізу використовували критерій Ньюмена-Кейлса.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що на стадії тривоги і резистентності ХС статистично вірогідних змін скоротливої діяльності МТ не спостерігається. На стадії виснаження виявлені зменшення тривалості скорочення ізольованих смужок біометрія – на 21,4 %, збільшення інтервалів між скороченнями – на 20,2 %, зниження амплітуди скорочень – на 27,6 %. При цьому частота скорочень не зазнавала істотних змін. Виявлені при опроміненні і при відтворенні ХС зрушення свідчать про єдині механізми їх впливу на скоротливу діяльність Мт через активацію вільнорадикального окиснення (таблиця).

При відтворенні ХС після опромінення тривалість скорочення, інтервал між ними та амплітуда скорочень на стадії тривоги відрізняються від показників інтактних тварин, тоді як при відтворенні ХС у неопроміненних тварин на стадії тривоги показники скоротливої діяльності Мт не відрізнялися. На стадії резистентності ХС, відтвореного в

Скоротлива діяльність міометрія стресуражених самок  
( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Група тварин		Тривалість скорочення, с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Інтактні		16,8±0,63	21,8±1,01	14,5±0,87	15,5±0,62
Стрес	стадія тривоги	16,1±0,59	21,9±0,97	14,1±0,92	15,8±0,63
	стадія резистентності	15,7±0,56	22,3±0,98	13,8±0,78	15,8±0,65
	стадія виснаження	13,2±0,64 <sup>*1</sup>	26,2±0,98 <sup>*1</sup>	11,1±0,65 <sup>*1</sup>	15,2±0,57 <sup>*1</sup>
Стрес після опромінення	стадія тривоги	12,2±0,81 <sup>*1,3</sup>	29,4±1,1 <sup>*1-3</sup>	8,3±0,43 <sup>*1-3</sup>	14,4±0,71
	стадія резистентності	14,9±0,65 <sup>*1</sup>	29,1±1,3 <sup>*1-3</sup>	12,1±0,69 <sup>*1</sup>	13,6±0,8 <sup>*3</sup>
	стадія виснаження	16,3±0,67 <sup>*2,3</sup>	32,1±1,54 <sup>*1-3</sup>	7,5±0,33 <sup>*1-3</sup>	12,3±0,58 <sup>*1-3</sup>

Примітки: <sup>\*1</sup> –  $p < 0,05$  порівняно з інтактними самками; <sup>\*2</sup> –  $p < 0,05$  порівняно з опроміненими самками; <sup>\*3</sup> –  $p < 0,05$  порівняно зі стресураженими самками на відповідній стадії хронічного стресу.

опромінених тварин, тривалість та амплітуда скорочення наближаються до таких у стресуражених неопромінених тварин, але тривалість інтервалу між скороченнями зберігається більшою – на 30,5 %, а частота скорочень меншою – на 13,9 %. На стадії виснаження ХС при його відтворенні після опромінення тривалість скорочення збільшувалася порівняно зі стадією резистентності. При цьому зменшувалася його амплітуда і характер скорочення за даними гістерограми. Скорочення розвивалося з повільним досягненням піку, після чого швидко завершувалося. У сукупності це свідчить про недостатнє енергетичне забезпечення скорочення та розлад його нейрогуморальної регуляції. На користь останнього свідчило і зростання інтервалу між скороченнями.

Активність ацетилхолінестерази в міометрії інтактних тварин становить  $1,87 \pm 0,09$  у. о. При відтворенні ХС на стадії тривоги активність ацетилхолінестерази в міометрії не змінюється (рисунок), при цьому не виявлено і зрушень скоротливої активності ізольованих смужок міометрія (див. табл.). На стадії резистентності виявлено зростання активності ферменту (на 23 %), що є озна-

кою порушення синаптичної передачі нервового імпульсу. В основі цього може лежати вільнорадикальне окиснення сульфгідрильних груп активного центру рецептора до ацетилхоліну, компенсаторне підвищення синтезу, виділення в синаптичну щілину медіатора і підвищення у відповідь на це активності ацетилхолінестерази. Ефективність цих компенсаторних реакцій слід визнати достатньою, адже зрушення скоротливої діяльності Мт на стадії резистентності ХС відсутні (див. табл.). На стадії виснаження відбувалося пригнічення активності ацетилхолінестерази, яке свідчить про виснаження в системі ацетилхолін-ацетилхолінестераза. Зрушення активності ферменту супроводжувалися розладами скоротливої діяльності ізольованих смужок міометрія. При відтворенні ХС після опромінення спостерігали порушення активності ацетилхолінестерази вже на стадії тривоги, що супроводжувалося розладами скоротливої діяльності Мт. На стадії резистентності активність ацетилхолінестерази залишалася стабільною, а на стадії виснаження виявлено пригнічення її активності на 33,5 % порівняно з інтактними тваринами і на 16,6 %

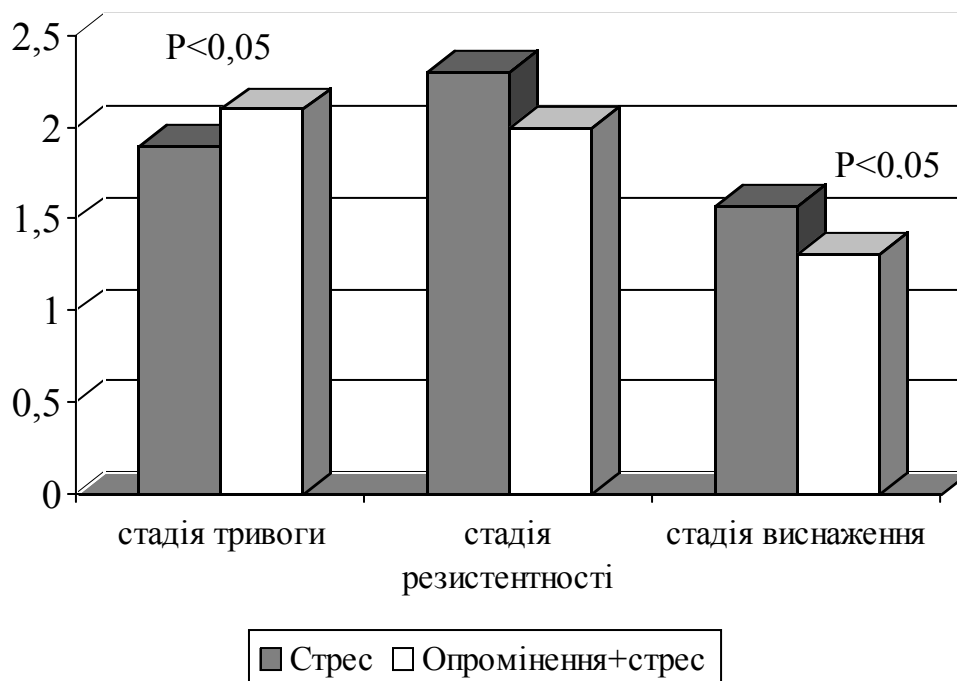


Рис. Активність ацетилхолінестерази в міометрії стресуражених тварин.

порівняно зі стадією виснаження ХС, відтвореного у неопромінених самок. Зрушення активності ацетилхолінестерази на стадії виснаження ХС, відтвореного в опроміненних тварин, відповідають максимальним розладам скоротливої діяльності міометрія.

Отже, в результаті проведених досліджень виявлені відмінності порушень скоротливої діяльності ізольованих смужок міометрія стресуражених та стресуражених після опромінення тварин. Встановлені морфологічно-функціональні підгрунтя цих відмінностей.

**Висновки.** 1. Хронічний емоційно-больовий стрес призводить до виникнення розладів скоротливої діяльності матки, що виража-

ється зменшенням тривалості скорочення ізольованих смужок міометрія, збільшенням інтервалів між скороченнями та зниженням амплітуди скорочень. 2. Загальне опромінення поглиблює розлади скоротливої діяльності матки при відтворенні хронічного емоційно-больового стресу. 3. В основі радіаційно- та стресіндукованих розладів скоротливої діяльності матки лежить порушення активності ацетилхолінестерази міометрія.

**Перспективи подальших досліджень.** Варто розробити патогенетично орієнтовані засоби профілактики радіаційно- та стресіндукованих розладів скоротливої діяльності матки.

### Література

1. Айламазян Э.К. Основные проблемы и прикладное значение экологической репродуктологии / Э.К.Айламазян // Ж. акуш. и жен. болезней. – 2005. – № 1. – С. 7-13.
2. Вороненко Ю.В. Реалізація міжгалузєвої комплексної програми "Здоров'я нації" в дослідженнях Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика / Ю.В.Вороненко // Ж. АМН України. – 2005. – № 2. – С. 312-325.
3. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: наукометричний аналіз / Н.О.Артамонова, О.В.Масіч, Ю.В.Павліченко [та ін.] // Укр. радіол. ж. – 2006. – № 4. – С. 471-474.
4. Баріляк І.Р. Генетичний фонд народонаселення України: сучасний стан та нові підходи до проблеми захисту і збереження / І.Р.Баріляк, Г.Д.Бердишев, О.В.Бонь // Цитол. и генетика. – 2001. – № 3. – С. 66-71.
5. Вплив нервово-психічного напруження на перебіг вагітності та пологів у молодих жінок / П.М.Веропотвелян, М.П.Веропотвелян, О.М.Панасенко, А.С.Шевченко // ПАГ. – 2006. – № 3. – С. 74-77.
6. Запорожан В.М. Антропогенно залежні стани в акушерстві та перинатології / В.М.Запорожан, В.П.Міщенко. – Одеса: ОДМУ, 2001. – 156 с.
7. Яковлева Э.Б. Значение социальных условий образа жизни в формировании гинекологической заболеваемости девочек-подростков / Э.Б.Яковлева,

Ж.А.Осейран, Я.Г.Петров // Український медичний альманах. – 2000. – № 2. – С. 190-192. 8. Комплексна оцінка стану здоров'я жінок з неплідністю у динаміці спостереження після аварії на ЧАЕС / Л.І.Іванюта, А.Є.Дубчак, В.П.Чернишов, О.О.Яковлев // ПАГ. – 2000. – № 6. – С. 87-92. 9. Кравченко О.В. Особливості перебігу вагітності та пологів у мешканок III та IV зон радіаційного забруднення / О.В.Кравченко, С.Є.Узінський // ПАГ. – 2000. – № 1. – С. 70-71. 10. Кузьмина О.А. Проблема регуляції родової діяльності в сучасному акушерстві / О.А.Кузьмина // *Международ. мед. ж.* – 2005. – № 4. – С. 61-64. 11. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М.Кожем'якін, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с. 12. Доклинические исследования лекарственных средств (метод. реком.) / под ред. чл.-кор. АМН Украины О.В.Стефанова. – К.: Авицена, 2001. – 528 с. 13. Микроскопическая техника / под ред. Д.С.Саркисова, Ю.Л.Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с. 14. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц / Р.Блаттнер, Х.Классен, Х.Денерт, Х.Деринг. – М.: Мир, 1983. – 206 с.

## СТРЕССИНДУЦИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ

**Резюме.** В работе исследовано влияние хронического стресса (ХС) на сократительную деятельность матки небеременных самок крыс *in vitro*. Установлено, что развитие ХС сопровождается нарушением частоты, продолжительности и амплитуды сокращений миометрия. Облучение перед моделированием стресса усугубляет расстройства сократительной деятельности матки. В основе выявленных нарушений лежат изменения активности ацетилхолинэстеразы миометрия.

**Ключевые слова:** хронический стресс,  $\gamma$ -облучение, миометрий.

## STRESS-INDUCED ABNORMALITIES OF THE UTERINE CONTRACTILE ACTIVITY

**Abstract.** The paper investigates the influence of chronic stress (CS) on the uterine contractile activity of nonpregnant female rats *in vitro*. It has been established that the development of CS is accompanied with violations of the frequency, duration and amplitude of myometrium contractions. Irradiation prior to a design of stress deepens the violations of the uterine contractile activity. Changes of the activity of myometrium acetylcholinesterase underlie the disclosed abnormalities.

**Key words:** chronic stress,  $\gamma$ -irradiation, myometrium.

State Medical University (Odesa)

Надійшла 10.03.2008 р.  
Рецензент – проф. С.С.Ткачук (Чернівці)