

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАТОЧНЫХ ТРУБ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ

З.Р. Вафина, А.У. Зиганишин, И.Ф. Фаткуллин

Кафедра фармакологии (зав. — чл.-корр. АН РТ, проф. Р.С. Гараев), кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав. — проф. И.Ф. Фаткуллин) Казанского государственного медицинского университета

Маточные трубы — орган репродукции, основной функциональной характеристикой которого является способность к сокращениям. Сократительная активность маточных труб имеет сложную нейрогуморальную регуляцию, что связано с их очень важной функцией — транспортной, обеспечивающей «встречу» сперматозоидов и яйцеклетки в ампуле маточной трубы и последующее прохождение оплодотворенной яйцеклетки в полость матки.

В маточной трубе человека выделяют 4 отдела — интрамуральный, истмический, ампулярный и воронку маточной трубы, каждый из которых имеет гистологические и функциональные особенности. Морфологически стенка маточной трубы состоит из трех оболочек — внутренней слизистой (эндосальпинкса), средней мышечной (миосальпинкса) и наружной серозной. Миосальпинкс ампулярного отдела и воронки маточной трубы имеет два слоя — наружный продольный и внутренний циркулярный. В истмическом и интрамуральном отделах различают еще третий мышечный слой — внутренний продольный. В области трубно-маточного и ампулярно-истмического соединений имеются 2 сфинктера, сокращение и расслабление которых регулирует прохождение сперматозоидов, а затем оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе.

Сокращения маточных труб могут варьировать по амплитуде, частоте и базальному тону. Действие одного и того же стимулирующего агента может вызвать различные сократительные ответы этого органа в зависимости от изучаемого отдела маточной трубы, фазы менструального цикла и некоторых других факторов [14, 23].

Для маточных труб характерно наличие постоянной спонтанной сократительной активности, наблюдаемой даже *in vitro* при отсутствии воздействия какого-либо стимулирующего фактора [22]. Описаны отличия в спонтанной сократительной активности различных мышечных слоев ампулярного и истмического отделов маточной трубы. Установлено, что частота сокращений истмического наружного продольного слоя достоверно меньше, чем истмического внутреннего продольного, истмического циркулярного, ампулярного продольного и ампулярного циркулярного мышечных слоев. В истмическом внутреннем продольном мышечном слое частота спонтанных сокращений выше, чем в истмическом циркулярном. В ампулярном отделе различий в частоте сокращений разных слоев не выявлено [22, 23]. В ампулярно-истмическом отделе спонтанные сокращения лучше выражены во внутрен-

нем циркулярном слое, чем в наружном продольном [8].

Характер спонтанных сокращений маточных труб может зависеть от фазы менструального цикла. Сократительная активность маточных труб прогрессивно нарастает в течение фолликулярной фазы, достигая максимума в периоде овуляции. При этом установлено, что во время овуляторной фазы циркулярный мышечный слой имеет бóльшую частоту сокращений, чем продольный [11]. При изучении различных мышечных слоев маточной трубы выявлено, что в истмическом внутреннем продольном, истмическом циркулярном, ампулярном циркулярном, но не в истмическом наружном продольном или ампулярном продольном мышечных слоях маточной трубы частота сокращений значительно выше в пролиферативной фазе менструального цикла, чем в секреторной [22]. Кроме того, отмечена тенденция к более частым сокращениям в поздней пролиферативной и ранней секреторной фазах [6, 22].

В осуществлении транспортной функции маточных труб кроме сокращений миосальпинкса важную роль играет сократительная активность реснитчатого эпителия эндосальпинкса. Среди клеточных элементов эндосальпинкса различают три типа клеток — реснитчатые (мерцательные), безреснитчатые (секреторные), базальные (служат универсальным клеточным резервом). Функция реснитчатых клеток заключается в обеспечении пристеночного микротока жидкости внутри просвета маточной трубы, а секреторных клеток — в секреции трубной жидкости [2]. Секреторные клетки преобладают в интрамуральном и истмическом отделах маточной трубы, а реснитчатые — в ампулярном отделе и в воронке маточной трубы [12]. Для каждого клеточного типа характерна независимая дифференцировка, но под действием эстрогенов возможно дифференцирование незрелых клеток (секреторных) в реснитчатые клетки. При отсутствии 17β -эстрадиола эпителиальные клетки маточной трубы синтезируют цитоцератин и ядерные рецепторы к эстрогенам и прогестерону, приобретая фенотип секреторных клеток. При добавлении в среду 17β -эстрадиола приблизительно 1/3 всех клеток дифференцируется в реснитчатые клетки [2].

Установлено, что средняя частота сокращений эпителиальных ресничек маточной трубы составляет 5—6 Гц, при этом реснички ампулярного отдела сокращаются чаще, чем фимбриального отдела. Различий в частоте сокращений ресничек других отделов маточных труб не выявлено. Инкубация маточной трубы с прогестероном при-

водит к уменьшению частоты сокращений эпителиальных ресничек на 40—50% вне зависимости от изучаемого отдела маточной трубы. Данное уменьшение частоты сокращений зависит от концентрации прогестерона и исчезает в присутствии антагониста рецепторов к прогестерону мифепристона (RU-486). Эстрадиол не оказывает влияния на частоту сокращений эпителиальных ресничек маточной трубы, но способен предотвращать снижение частоты сокращений, наблюдаемое при инкубации с прогестероном [15].

Регуляция сократительной активности маточных труб. Хорошо известно, что в регуляции сократительной активности маточных труб принимают участие катехоламины, ацетилхолин, простагландины и многие гормоны (эстрогены, прогестерон, кортизол, окситоцин и др.). Однако существует еще целый ряд веществ, играющих определенную роль в сократительной активности этого органа, знание которых необходимо для понимания всей сложности этой регуляции: это нейропептиды (нейропептид Y, нейротензин, вещество P, вазоактивный интестинальный пептид и др.), связывающий половые гормоны белок, γ -аминомасляная кислота, эндотелин-1, относящийся к кальцитониновому гену пептид, гистамин, фактор активации тромбоцитов, оксид азота, аденозин. Возможно, именно в действии этих веществ заключается разгадка трудно объяснимых в настоящее время причин развития внематочной беременности и бесплодия.

Нейропептид Y — нейротрансмиттер пептидной природы, увеличивающий вазоконстрикторные эффекты норадренергических нейронов. Сам по себе он не влияет на изменение параметров сократительной активности маточных труб (базальный тонус, амплитуда и частота сокращений), но подавляет ацетилхолин-индуцированные сокращения, т.е. играет роль нейромодулятора [9, 11]. Было показано, что нейропептид Y концентрационно-зависимо ингибирует адренергический сократительный ответ наружного продольного мышечного слоя истмического отдела маточной трубы, вызванный электростимуляцией. Более того, нейропептид Y угнетает высвобождение меченого норадреналина из мышечного препарата (истмический отдел маточной трубы) во время электростимуляции, что, возможно, указывает на пресинаптическое ингибирование адренергической нейропередачи [20]. С помощью пероксидазно-антипероксидазной методики в нервных волокнах маточных труб была установлена иммунореактивность в отношении нейропептида Y. Нейропептид Y-содержащие нервные волокна доминировали вокруг артериальных сосудов в серозной, мышечной и слизистой оболочках, некоторые иммунореактивные волокна подходили непосредственно к эпителиальным клеткам эндосальпинкса. Нейропептид Y-содержащие волокна были обнаружены как в сосудистых, так и в бессосудистых зонах мышечной оболочки маточных труб, причем в обеих зонах была отмечена высокая иммунореактивность [10]. С помощью непрямого иммуногистохимического анализа в нервных волокнах, окружающих кровеносные сосуды и в мышечном слое маточной трубы человека, была

обнаружена нейропептид Y-подобная иммунореактивность [20].

Нейротензин — нейропептид, играющий роль нейромедиатора и нейромодулятора в ЦНС. Он принимает участие в восприятии боли, а также влияет на высвобождение гипоталамических гормонов и функцию желудочно-кишечного тракта. Путем иммуногистохимического исследования в нервных волокнах маточных труб было установлено присутствие нейротензина. Нейротензин-иммунореактивные волокна были обнаружены в кровеносных сосудах и в местах контактов с гладкомышечными клетками миосальпинкса. В экспериментальных условиях выявлены возбуждающие эффекты нейротензина на сократительную активность маточных труб, проявляющиеся в виде увеличения базального тонуса, амплитуды и частоты сокращений [9, 18].

Вещество P (substance P) — нейромедиатор пептидной природы, продуцируемый нейронами центральной и периферической нервной системы, а также другими клетками. Оно влияет в концентрационной зависимости на различные параметры спонтанной сократительной активности маточных труб (амплитуда, частота, базальный тонус), оказывая стимулирующее воздействие [9]. При исследовании внешнего продольного и внутреннего циркулярного мышечных слоев истмико-ампулярного отдела маточных труб были выявлены следующие особенности. В циркулярных мышечных препаратах вещество P вызывает комбинированные фазные и тонические ответы, а в продольных мышечных препаратах — главным образом тонические сокращения. Как в продольных, так и циркулярных мышечных препаратах сокращения, вызванные веществом P, быстро исчезали в безкальциевой среде [7].

Вазоактивный интестинальный пептид (vasoactive intestinal peptide, VIP) — нейропептид, секретируемый некоторыми нервными структурами. Он является бронхо- и вазодилатором, способствует ионному транспорту через эпителий. Выявлено, что вазоактивный интестинальный пептид вызывает уменьшение спонтанных сокращений истмического отдела маточных труб и сокращений истмико-ампулярного отдела маточной трубы, индуцированных веществом P, простагландином F₂ α и K⁺-деполяризацией [7, 26]. С помощью иммуногистохимического анализа в маточных трубах выявлены нервные волокна, содержащие вазоактивный интестинальный пептид [18]. Наибольшая плотность этого пептида была обнаружена в миосальпинксе истмического отдела маточной трубы [26]. Путем иммуногистохимического исследования в маточных трубах установлено наличие рецепторов к вазоактивному интестинальному пептиду классов VPAC₁ и VPAC₂ [1].

Связывающий в крови половые гормоны белок (sex hormone binding globulin) участвует таким образом в регуляции их эффектов на ткани-мишени, так как в связанном состоянии половые гормоны теряют свою активность. Присутствие данного белка в клетках маточной трубы человека увеличивает вероятность его участия в модуляции эффектов половых гормонов за пределами сосудистого русла на уровне клеток-мишеней.

С помощью иммуногистохимического исследования связывающий половые гормоны белок был обнаружен в эпителиальных, сосудистых и мышечных клетках ампулярного и истмического отделов маточной трубы. Двойное иммуногистохимическое окрашивание выявило совместную локализацию связывающего половые гормоны белка и эстрогеновых рецепторов в эпителиальных клетках ампулярного отдела и мышечных клетках истмического отдела маточной трубы. Данный факт может указывать на наличие местной регуляции сократительной активности маточных труб, осуществляемой через связывающий половые гормоны белок [16].

Тормозным нейромедиатором в ЦНС является **γ-аминомасляная кислота**. Как в циркулярных, так и в продольных мышечных препаратах ампулярного отдела маточной трубы γ-аминомасляная кислота вызывает увеличение частоты сокращений и уменьшение их амплитуды. В продольных мышечных препаратах подобный эффект γ-аминомасляной кислоты не зависит от фазы менструального цикла, тогда как в циркулярных мышечных препаратах его выявляют только в фолликулярной фазе менструального цикла и в маточных трубах женщин постменопаузального периода [14].

Эндотелин-1 — мощный вазоконстриктор пептидной природы, синтезируемый эндотелиальными клетками. Концентрация в крови эндотелина-1 незначительна, но она увеличивается по направлению к базальной части эндотелия. Существуют два подтипа рецепторов к эндотелину-1 — эндотелин-А и эндотелин-В. Инкубация гладкомышечных препаратов маточных труб, полученных во время фолликулярной фазы менструального цикла, с эндотелином-1 вызывает тонические сокращения, ингибируемые эндотелин-А-антагонистом, но не эндотелин-В антагонистом. Тем не менее увеличение частоты и уменьшение амплитуды ритмических сокращений, вызываемые эндотелином-1, изменяются под действием эндотелин-В антагониста, но не эндотелин-А антагониста. Отсюда можно предположить, что эндотелин-1 модулирует сократительную активность маточных труб через возбуждение эндотелин-А и/или эндотелин-В рецепторов. Иммуногистохимическое исследование маточных труб выявило локализацию эндотелина-1 главным образом в эпителии маточных труб и в меньшей степени в миосальпинксе. Эндотелин-А рецепторы доминировали в миосальпинксе, а эндотелин-В рецепторы — в эпителии маточных труб [19].

Относящийся к кальцитонинному гену пептид (calcitonin gene-related peptide, CGRP) — второй продукт транскрипции с гена кальцитонина. Его обнаруживают во многих тканях, включая нервную. Он является вазодилататором, ингибирует иммунологическую активность клеток Лангерханса эпидермиса. Относящийся к кальцитонинному гену пептид обратно ингибирует спонтанные сокращения и сокращения маточных труб, индуцированные веществом Р. С помощью имму-

ногистохимического исследования в маточных трубах, а также в шейке и теле матки были выявлены нервные волокна, содержащие относящийся к кальцитонинному гену пептид. При этом обнаружено, что шейка матки и маточные трубы имеют более плотную иннервацию подобными волокнами. В маточных трубах иммунореактивные волокна, содержащие относящийся к кальцитонинному гену пептид, определялись в мышечном слое, вокруг сосудов и вблизи эпителия. Отмечено наличие перекреста нервных волокон, иммунореактивных в отношении вещества Р, с нервными волокнами, содержащими относящийся к кальцитонинному гену пептид [21].

Гистамин — продукт декарбоксилирования гистидина, являющийся важнейшим медиатором аллергических реакций немедленного типа и воспаления. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры, оказывает сосудорасширяющее (для капилляров и артериол) действие, увеличивает частоту сокращений продольных и циркулярных мышечных препаратов маточных труб в концентрационной зависимости [4, 5], обуславливает тонические сокращения изолированных мышечных препаратов как ампулярного, так и истмического отделов маточной трубы. Чувствительность ампулярного отдела к гистамину незначительно выше, чем истмического. Эффекты гистамина на ампулярный и истмический отделы этого органа не зависят от фазы менструального цикла. Результаты исследования показали, что все три типа гистаминовых рецепторов (H_1 , H_2 , H_3) вовлечены в эффекты гистамина в ампулярном отделе маточных труб, но только H_1 -рецепторы ответственны за влияние гистамина на истмический отдел маточной трубы. Интересен факт отсутствия чувствительности ампулярного сегмента маточной трубы постменопаузальных женщин к гистамину [13].

Фактор активации тромбоцитов (platelet activating factor, PAF) — вещество, выделяющееся из тучных клеток, нейтрофилов, базофилов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток. Он является важным медиатором аллергической реакции немедленного типа, вызывает бронхоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов. Фактор активации тромбоцитов в экспериментальных условиях способен изменять С1-индуцированные сокращения маточных труб и таким образом участвовать в транспорте оплодотворенной яйцеклетки [4].

Оксид азота (NO) — свободнорадикальный газ с периодом полужизни в несколько секунд, синтезируемый в процессе метаболизма L-аргинина семейством ферментов, известных как NO-синтаза. NO вызывает уменьшение частоты, амплитуды и базального тонуса спонтанных сокращений маточных труб (изучали истмический отдел) в концентрационной зависимости. С помощью иммуноблоттинг-анализа было установлено наличие эндотелиальной и индуцируемой NO-синтазы в маточных трубах (при отсутствии нейрональной NO-синтазы). С помощью иммуногистохимического исследования выявлено наличие индуцируемой NO-синтазы как в мышечных

клетках, так и в эпителиальных клетках эндосальпинкса и стенке кровеносных сосудов. Эндотелиальная NO-синтаза присутствовала в эндотелии сосудов и эпителиальных клетках эндосальпинкса. Положительная реакция на наличие NO-синтазы определялась в эпителии эндосальпинкса, стенке кровеносных сосудов (маточных труб и во всех слоях миосальпинкса). Результаты данных исследований указывают на наличие в маточных трубах эндогенной NO-системы, играющей важную роль в регуляции сократительной активности этого органа [6].

Аденозин — по химической структуре это нуклеозид, по физиологическому действию — нейромедиатор и нейромодулятор. Эффекты аденозина опосредованы через специфические P_1 (аденозиновые) рецепторы, которые расположены на мембранах различных клеток, в том числе гладкой мускулатуры, и могут действовать через циклический аденозинмонофосфат [25]. В малых концентрациях аденозин вызывает стимулирующий эффект на сократительную активность маточных труб, а в более высоких — наоборот, ингибирующий (изучали истмический и ампулярный отделы), что связывают с наличием в этом органе P_1 -рецепторов различных подтипов — стимулирующих A_1 -рецепторов и ингибирующих A_2 -рецепторов [23, 24, 27]. Эффект ингибирования сокращений под действием аденозина в высокой концентрации наблюдают в течение всего менструального цикла. Антагонист аденозиновых рецепторов способен усиливать сокращения маточной трубы (изучали наружный продольный мышечный слой истмического отдела), вызванные стимуляцией трансмурального нерва, а также увеличивать высвобождение норадреналина под действием нервной стимуляции. Это служит косвенным свидетельством того, что эндогенные пурины ингибируют адренергическую нейроэффекторную передачу и таким образом выступают в роли нейромодуляторов [24, 27]. Аденозин усиливает сокращения маточной трубы (изучали истмический отдел маточной трубы), индуцированные электростимуляцией, преимущественно в пролиферативной фазе [27].

Таким образом, сократительная активность маточных труб имеет сложный механизм регуляции, возможно, направленный на обеспечение устойчивости самой системы регуляции, способной в случае дисфункции какого-либо звена сохранять нормальную физиологическую сократительную активность этого органа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bajo A. M., Juarranz M.G. et al. // *Peptides*. — 2000. — Vol. 21. — P.1383–1388.
2. Comer M.T., Leese H.J., Southgate J. // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13(11). — P. 3114–3120.
3. Dickens C. J., Comer M.T., Southgate J., Leese H.J. // *Hum. Reprod.* — 1996. — Vol. 11(1). — P.212–217.
4. Downing S.J., Chambers E.L. et al. // *Biol. Reprod.* — 1999. — Vol. 61(3). — P.657–664.
5. Downing S.J., Tay J.I. et al. // *Hum. Fertil. (Camb)*. — 2002. — Vol. 5(2). — P.54–60.
6. Ekerhord E., Branstrom M., Weijdergard B., Norstrom A. // *Mol. Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 5(11). — P. 1040–1047.
7. Forman A., Andersson K.E., Maigaard S., Ulmsten U. // *Acta Physiol. Scand.* — 1985. — Vol. 124(1). — P. 17–23.
8. Forman A., Andersson K.E., Ulmsten U. // *J. Reprod. Fertil.* — 1983. — Vol. 67(2). — P.343 – 349.
9. Gauwerky J.F., Reinecke M., Schneider K. // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 1989. — Vol. 245(1–4). — P. 1 – 4.
10. Heinrich D., Reinecke M., Gauwerky J.F., Forssmann W.G. // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 1987. — Vol. 241(2). — P. 127 – 132.
11. Helm G., Owman C., Sjoberg N.O., Walles B. // *J. Reprod. Fertil.* — 1982. — Vol. 64(1). — P.233 – 242.
12. Hunter R.F.H. The fallopian tubes. — N.-Y., 1988.
13. Jankovic S.M., Varjadic M., Jankovic S.V. // *Indian. J. Med. Res.* — 1998. — Vol. 107. — P.224 – 230.
14. Laszlo A., Nadasy G.L. et al. // *Acta Physiol. Hung.* — 1990. — Vol. 76(2). — P. 123 – 130.
15. Mahmood-T., Saridogan-E. et al. // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13(11). — P.2991 – 2994.
16. Noe G. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 1999. — Vol. 68(3 – 4). — P. 111 – 117.
17. Reinecke M. // *Neurosci Lett.* — 1987. — Vol. 73(3). — P.220 – 224.
18. Reinecke M., Gauwerky J.F., Schneider K. // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 1989. — Vol. 245(1 – 4). — P.399– 401.
19. Sakamoto M., Sakamoto S. et al. // *Mol. Hum. Reprod.* — 2001. — Vol. 7(11). — P. 1057 – 1063.
20. Samuelson U.E., Dalsgaard C.J. // *Neurosci. Lett.* — 1985. — Vol. 58(1). — P.49 – 54.
21. Samuelson U.E., Dalsgaard C.J., Lundberg J.M., Hokfelt T. // *Neurosci. Lett.* — 1985. — Vol. 62(2). — P.225 – 230.
22. Samuelson U.E., Sjostrand N.O. // *Acta Physiol. Scand.* — 1986. — Vol. 126(3). — P.355 – 363.
23. Samuelson U.E., Wiklund N.P., Gustafsson L.E. // *Acta Physiol. Scand.* — 1985. — Vol. 125(3). — P.369–376.
24. Samuelson U.E., Wiklund N.P., Gustafsson L.E. // *Neurosci Lett.* — 1988. — Vol. 86(1). — P.51–55.
25. Tabrichi R., Bedi S. // *Pharmacol. Ther.* — Vol. 91. — 2001. — P. 133 – 147.
26. Walles B., Hakanson R. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 138(3). — P.337 – 338.
27. Wiklund N.P., Samuelson U.E., Brundin J. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 123(1). — P.11–18.

Поступила 16.07.03.