

Aktywność mioelektryczna mięśniówki macicy u owiec podczas cyklu rujowego i ciąży

WOJCIECH ZAWADZKI, ALBERT CZERSKI, PIOTR SŁAWUTA

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Zawadzki W., Czerski A., Sławuta P.

Myoelectrical activity of the myometrium during estrus cycle and pregnancy in sheep

Summary

Electrouterography is a method of investigating burst potential from the myometrium. In the case of sheep the majority of the myoelectrical activity in the myometrium is recorded during estrus. Other periods of the estrus cycle are characterized by less myoelectrical activity or its complete absence. There are 3 different periods of myoelectrical activity during pregnancy. The first lasts from the 3rd to 41st day of pregnancy when the pregnant horn has a diminished myoelectrical activity. The second period (42–65th day of pregnancy) is characterized by coordinated spike bursts. The myoelectrical activity at this time is similar to during estrus. The third period is from the 66th day until almost the beginning of partus and is characterized by diminished myoelectrical activity of the pregnant horn and uterine cervix. During the final hours before partus, three characteristic phases of myoelectrical activity of the pregnant horn may be observed: the inhibition phase which begins two days before partus and lasts about 17 hours, the phase of increased myoelectrical activity beginning one day before partus and having a mean duration of 31 hours, and the phase of continuous myoelectrical activity a few hours before partus begins, lasting from 0.4 – 3.8 hrs and finishing with the expulsion of the fetus.

Keywords: sheep, myoelectrical activity, uterus

Prace nad właściwościami elektrycznymi mięśniówki macicy i odkrycie technik umożliwiających ciągły zapis przyżyciowej aktywności elektrycznej miometrium przyczyniły się do lepszego zrozumienia mechanizmów regulujących kureczliwość macicy. Elektrouterografia jest metodą badawczą, polegającą na odbiorze ładunków elektrycznych z komórek mięśniówki macicy stykających się z implantowaną elektrodą i zapisywaniu ich. Powstający zapis jest sumą zjawisk elektrycznych zachodzących w miocytach (18, 19). Prądy czynnościowe mogą być odbierane z różnych części układu rozrodczego w zależności od miejsca implantacji elektrod. Jest to metoda mało inwazyjna, dzięki czemu informacje uzyskane podczas badań uważane są za odzwierciedlenie zachodzących tam procesów fizjologicznych.

Aktywność mioelektryczna macicy podczas cyklu rujowego

Większość ras owiec hodowanych w Polsce, z wyjątkiem owiec merynosowych oraz wrzosówki, należy do samic sezonowo poliestralnych. U samic tych ras okres aktywności jajników (sezon rozrodczy) trwa od sierpnia do początków stycznia. W stosunku do owiec merynosowych panuje opinia, że mogą one mieć krótką przerwę w pojawianiu się cykli rujowych, ograniczoną do marca i kwietnia (około 6 tygodni). Jeśli zaś chodzi o wrzosówkę, to uważana jest ona za całkowicie asezonalną (20). Cykl płciowy (jajnikowy) u owiec trwa 17 dni i pojawia się przez cały okres sezonu rozrodczego (17, 18, 20). Czas trwania rui waha się od 1,6 do 47 godzin i najczęściej wynosi około 23 godzin. Owulacja ma miejsce średnio

między 18. a 40. godziną, licząc od początku pojawienia się zewnętrznych objawów rui (20). Często pod koniec sezonu rozrodczego pojawiają się tzw. ciche ruję spowodowane niską produkcją estrogenów przez jajniki (17, 18).

Największa aktywność mioelektryczna macicy rejestrowana jest podczas rui. W tym okresie pojawiają się, w regularnych odstępach czasu, serie potencjałów czynnościowych o wysokiej amplitudzie, które trwają około 8-10 sekund (6, 18). W przerwach pomiędzy grupami potencjałów o wysokiej amplitudzie zdarzają się potencjały o niższej amplitudzie, które również mogą pojawiać się rytmicznie. Podczas rui grupy potencjałów czynnościowych migrują od rogów macicy w kierunku jej trzonu. Następnego dnia po zakończeniu rui pojawiają się również grupy potencjałów czynnościowych migrujące w przeciwnym kierunku – od trzonu macicy w kierunku rogów, co prawdopodobnie odgrywa ważną rolę w transporcie nasienia po kopulacji (17, 18). Wysoka aktywność mioelektryczna macicy podczas rui spowodowana jest wysoką koncentracją estrogenów we krwi (12, 17). Poziom ich wzrasta gwałtownie, osiągając szczyt na dzień przed pojawieniem się zewnętrznych objawów rui (17). Marnet i wsp. (14) stwierdzili pojawianie się grup potencjałów czynnościowych po 5-7 godzinach od podania estrogenów w dawce 2 µg/kg. Podobne wyniki uzyskaliśmy podczas badań nad wpływem estrogenów na aktywność mioelektryczną macicy (ryc. 1 i ryc. 2). Badacze sugerują kilka możliwych mechanizmów, poprzez które estrogeny wpływają na wzrost aktywności mioelektrycznej macicy: wzrost syntezy białek kureczliwych, indukowanie powstawania receptorów dla oksytocyny, stymulowanie syntezy

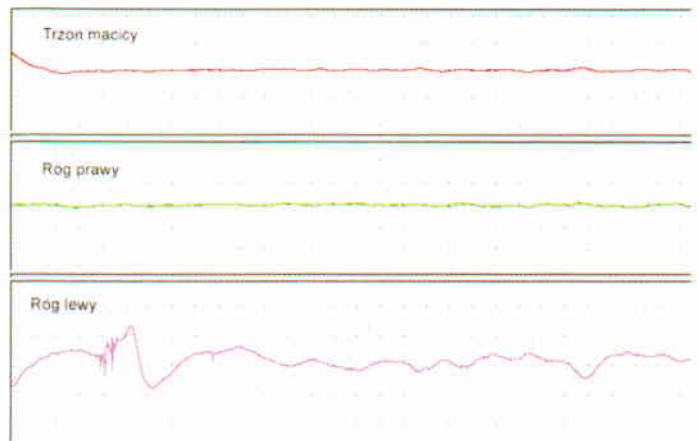
prostaglandyn (8, 13, 15, 30) oraz powstawanie połączeń jonowo-metabolicznych pomiędzy komórkami mięśniówki macicy, co umożliwia swobodny przepływ jonów między sąsiadującymi miocytami oraz integruje narząd, tworząc jedną całość elektryczną (4, 5).

Następnego dnia po rui pojawiają się przerwy pomiędzy grupami potencjałów czynnościowych trwające do 5,5 min. (18). W kolejnych dniach stopniowo spada aktywność mioelektryczna mięśniówki macicy. Zanikają potencjały o wysokiej amplitudzie, a sporadycznie pojawiają się rytmiczne wyładowania o amplitudzie niskiej. Spadek aktywności mioelektrycznej macicy spowodowany jest spadkiem poziomu estrogenów we krwi oraz wzrostem poziomu progesteronu po owulacji (17). Progesteron zmniejsza stymulujący wpływ estrogenów na miometrium, obniża pobudliwość skurczową, aktywność elektryczną i wrażliwość macicy na oksytocynę (11). Największy spadek aktywności mioelektrycznej przypada na środek cyklu płciowego. Jest to faza progesteronowa (lutealna) cyklu i czas implantacji zarodka.

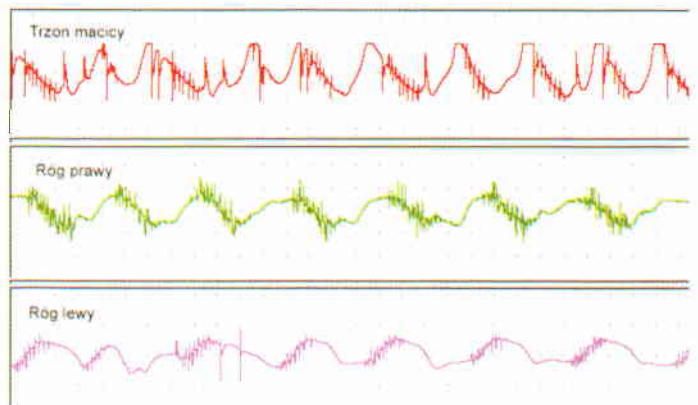
Aktywność mioelektryczna macicy podczas ciąży

Ciąża u owiec trwa średnio od 140 do 152 dni. Długość tego okresu zależy od wielu czynników, między innymi od płci i liczby jagniąt. W przypadku noszenia tryczków ciąża trwa od 1 do 2 dni dłużej niż przy noszeniu maciorek, a ciąży bliźniacze trwają zwykle krócej niż pojedyncze (20). W czasie trwania ciąży można zaobserwować trzy różne okresy aktywności mioelektrycznej mięśniówki cięzarnego rogu i szyjki macicy (3, 27, 29), natomiast róg nieciążarny przez cały okres ciąży wykazuje niską aktywność elektryczną (3, 28). Pierwszy z okresów rozpoczyna się od 3. (licząc od aktu kopulacji) i trwa do 41. dnia ciąży. Aktywność mioelektryczna cięzarnego rogu macicy w tym okresie jest bardzo słaba (3). Grupy potencjałów czynnościowych pojawiają się w nieregularnych odstępach czasu, mają niską amplitudę i są nieskoordynowane ze sobą (3, 27, 29), natomiast w szyjce macicy notowane są grupy potencjałów czynnościowych o wyższej amplitudzie, pojawiające się regularnie (3). Stosunkowo słaba aktywność mioelektryczna spowodowana jest wysokim stężeniem progesteronu we krwi obwodowej i mięśniówce macicy. Koncentracja hormonu stopniowo rośnie i osiąga szczyt pomiędzy 115. a 130. dniem ciąży (23, 29). Profil hormonalny ciężarnej samicy jest podobny do tego, jaki występuje w fazie lutealnej cyklu jajnikowego. Od 28. dnia ciąży zaczyna się wzrost aktywności mioelektrycznej, który nie jest jednak znaczący (29).

W drugim okresie (od 40. do 65. dnia licząc od momentu krycia) wzrasta aktywność mioelektryczna cięzarnego rogu, osiągając poziom zbliżony do rejestrowanego podczas rui (3, 7, 18, 27). Pojawiają się skoordynowane grupy potencjałów czynnościowych o wysokiej amplitudzie (3, 27, 29). Aktywność mioelektryczna szyjki macicy w tym okresie jest podobna do aktywności cięzarnego rogu (28). Wzrost aktywności mioelektrycznej spowodowany jest zmianą stosunku stężeń pomiędzy estrogenem a progesteronem w mięśniówce macicy (23, 24). W miometrium zaczyna rosnąć koncentracja estrogenów i pomiędzy 45. a 60. dniem ciąży wynosi około 552 pg/gram tkanki (23), następnie spada i w 70. dniu wynosi około



Ryc. 1. Zapis aktywności mioelektrycznej macicy owcy w anestrus
Objaśnienia: Widoczny brak grup potencjałów czynnościowych na uzyskanym elektrouterogramie. Zapis wykonano przy użyciu aparatu PowerLab/800 firmy ADInstruments. Skala 1mV. (Badania własne niepublikowane)



Ryc. 2. Zapis aktywności mioelektrycznej macicy owcy w anestrus stymulowanej benzoesanem estradiolu w dawce 1,25 mg na zwierzę. 48. godzina po podaniu hormonu

Objaśnienia: Widoczne liczne grupy potencjałów czynnościowych na uzyskanym elektrouterogramie. Zapis wykonano przy użyciu aparatu PowerLab/800 firmy ADInstruments. Skala 1mV. (Badania własne niepublikowane)

103 pg/gram tkanki, potem ponownie rośnie, osiągając szczyt koncentracji pomiędzy 100.-115. dniem ciąży (23). Poziom estrogenów rośnie również w płynie omocznio-wym – w 31. dniu wykrywany jest tam siarczan estronu syntetyzowany przez płód (123 pg/ml płynu), którego koncentracja wzrasta bardzo gwałtownie w przeciągu kilkunastu dni (w 46. dniu osiąga wartość 14,2 ng/ml płynu) (2). Hormon przechodzi przez błony płodowe do ściany macicy, gdzie jest metabolizowany do czynnego biologicznie estradiolu (26). Taki lokalny transfer tłumaczy wysoką aktywność mioelektryczną, rejestrowaną w cięzarnym rogu przy niemal całkowitym braku aktywności mioelektrycznej w rogu nieciążarnym (3). Wzrost poziomu estrogenów w mięśniówce macicy możliwy jest również dzięki wzrostowi masy łożyska (z około 100 g w 40. dniu do 200 g w 55. dniu) (1, 9). Zwiększa się powierzchnia kontaktu łożyska z endometrium, a co za tym idzie – poprawia się również transport substancji odżywczych dla płodu. Łožysko w tym czasie staje się głównym miejscem produkcji progesteronu i przejmuje funkcję wydzielniczą ciała żółtego (3, 24, 28).

Okres trzeci rozpoczyna się od 66. dnia (licząc od aktu kopulacji) i trwa niemal do samego porodu. Charaktery-

zuje się on spadkiem aktywności mioelektrycznej zarówno ciężarnego rogu, jak i szyjki macicy. Grupy potencjałów czynnościowych pojawiają się średnio co 50 minut (3, 7, 28). Spadek aktywności mioelektrycznej macicy powodowany jest zmniejszeniem syntezy estrogenów (notowane jest 5-krotnie mniejsze stężenie estrogenów w mięśniówce macicy w porównaniu z drugim okresem aktywności tj. 40.-65. dzień) oraz intensywną produkcją progesteronu przez łożysko (2, 16, 25). Zmienia się więc stosunek pomiędzy estrogenem a progesteronem w mięśniówce macicy na korzyść progesteronu, który staje się hormonem dominującym. Podczas zbliżającego się porodu aktywność mioelektryczna ciężarnego rogu i szyjki macicy ulega zmianie. Nieregularnie pojawiające się potencjały czynnościowe zostają zastępowane przez grupy potencjałów czynnościowych o wysokiej amplitudzie i krótkim czasie trwania (7, 11), które są początkiem fizjologicznego przygotowania macicy do porodu. W ostatnich godzinach przed porodem wyróżnić można trzy charakterystyczne fazy aktywności mioelektrycznej macicy (23, 28).

Faza zahamowania aktywności mioelektrycznej ciężarnego rogu i szyjki macicy rozpoczyna się dwa dni przed spodziewanym porodem i trwa około 17 godzin. Prawdopodobnie jest ona spowodowana wyrzutem do krwi obwodowej relaksyny (10, 21, 22, 28).

Faza wzrostu aktywności mioelektrycznej macicy rozpoczynająca się na dzień przed spodziewanym porodem, która trwa przeciętnie 31 godzin (28), spowodowana jest spadkiem progesteronu i wzrostem koncentracji estrogenów we krwi. Występuje tu swego rodzaju przestawienie ze stanu dominacji progesteronu na dominację estrogenów. Estrogeny wpływają na pojawianie się przed porodem połączeń jonowo-metabolicznych (gap junction) typu nexus w mięśniówce macicy oraz na powstawanie i aktywację receptorów komórkowych, między innymi również oksycytynowych. Połączenia jonowo-metaboliczne umożliwiają łatwiejsze przechodzenie jonów z komórki do komórki, a co za tym idzie – szybsze rozchodzenie się potencjałów czynnościowych (4, 5).

Faza ciągłej aktywności mioelektrycznej macicy pojawiająca się na kilka godzin przed spodziewanym porodem trwa około 0,4-3,8 godziny i kończy się z chwilą wyparcia płodu (28). W tej fazie macica osiąga szczyt swojej aktywności mioelektrycznej (7, 11). Pojawiają się w regularnych odstępach czasu liczne wyładowania o wysokiej amplitudzie, które migrują w kierunku szyjki macicy.

Po porodzie cały układ rodny przez około 2-6 h wykazuje wysoki poziom aktywności mioelektrycznej. Grupy potencjałów czynnościowych migrują od rogów i trzonu w kierunku szyjki macicy, co ułatwia wydalanie łożyska (28). Po około 48 godzinach od porodu następuje nagły spadek aktywności mioelektrycznej macicy (11, 28).

Przedstawione piśmiennictwo dowodzi istotnych różnic w aktywności mioelektrycznej macicy podczas cyklu rujowego u owiec. Wynikają one ze zmian profilu hormonalnego samicy w czasie trwania cyklu. Różnice w aktywności mioelektrycznej mięśniówki macicy stwierdzone są również podczas ciąży. Spowodowane są one lokalną produkcją hormonów przez płód, zmianą ich koncentracji w mięśniówce macicy oraz kształtowaniem się profilu metabolicznego.

Piśmiennictwo

1. Bedford C. A., Challis J. R. G., Harrison F. A., Heap R. B.: The role of oestrogens and progesterone in the onset of parturition in various species. *J. Reprod. Fert.* 1972, Suppl. 16, 1-23.
2. Carnegie J. A., Robertson H. A.: Conjugated and unconjugated estrogens in fetal and maternal fluids of the pregnant ewe: a possible role for estrone sulfate during early pregnancy. *Biol. Reprod.* 1978, 19, 202-211.
3. Garcia-Villar R., Toutain P. L., Ruckebusch Y.: Pattern of electrical activity of the ovine uterus and cervix from mating to parturition. *J. Reprod. Fert.* 1984, 72, 143-152.
4. Garfield R. E., Rabideau S., Challis J. R. G., Daniel E. E.: Hormonal control of gap junction in sheep myometrium during parturition. *Biol. Reprod.* 1979, 21, 999-1007.
5. Garfield R. E., Kannan M. S., Daniel E. E.: Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. *Am. J. Physiol.* 1980, 238, C81-C89.
6. Gilbert C. L., Cripps P. J., Wathes D. C.: Effect of oxytocin on pattern of electromyographic activity in the oviduct and uterus of ewe around oestrus. *Reprod. Fert. Dev.* 1992, 4, 193-203.
7. Harding R., Poore E. R., Bailey A., Thorburn G. D., Jansen C. A. M., Nathanielsz P. W.: Electromyographic activity of the nonpregnant and pregnant sheep uterus. *Am. J. Gynecol.* 1982, 142, 448-457.
8. Horton E. W., Poyser N. L.: Uterine luteolytic hormone a physiological role for prostaglandin F 2 α . *Physiol. Rev.* 1976, 54, 595-651.
9. Koligian K. B., Stormshak F.: Progesterone synthesis by ovine fetal cotyledons in vitro. *J. Anim. Sci.* 1976, 42, 439-443.
10. Konturek S.: Fiziologia człowieka. T. 5, Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2000, s. 315.
11. Krishnamurti C. R., Kitts D. D., Kitts W. D., Tompkins J. G.: Myoelectrical changes in the uterus of the sheep around parturition. *J. Reprod. Fert.* 1982, 64, 59-67.
12. Lye S. J., Sprague C. L., Challis J. R. G.: Modulation of ovine myometrial activity by estradiol-17 beta. The possible involvement of prostaglandins. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1983, 61, 729-735.
13. Maltier J.-P., Benghan-Eyene Y., Legrand C.: Regulation of myometrial beta 2-adrenergic receptors by progesterone and estradiol-17 beta in late pregnant rats. *Biol. Reprod.* 1989, 40, 531-540.
14. Marnet P. G., Garcia-Villar R., Laurentie M. P., Toutain P. L.: In vivo pharmacological characterization of alpha adrenergic receptors in sheep myometrium and their physiological meaning. *Biol. Reprod.* 1987, 37, 241-248.
15. Massmann G. M., Figueroa J. P., Nathanielsz P. W.: Further characterization of electromyographic activity of the myometrium and mesometrium in nonpregnant sheep under estrogen supplementation. *Biol. Reprod.* 1991, 45, 605-610.
16. Moore R. M., Rowson L. E. A.: Influence of the embryo and uterus luteal function in the sheep. *Nature, Lond.* 1964, 201, 522-523.
17. Moore N. W., Barret S., Brown J. B., Schindler I., Smith M. A., Smyth B.: Oestrogen and progesterone content of ovarian vein blood of the ewe during the oestrus cycle. *J. Endocr.* 1969, 44, 55.
18. Naaktgeboren C., Weyden G. C., Klopper P. J., Kroon C. H., Schoof A. G., Taverne M. A. M.: Electrophysiological observations of uterine motility during the oestrous cycle in sheep. *J. Reprod. Fert.* 1973, 35, 511-518.
19. Nejmark L., Tworek B., Zięba D.: Wykonanie elektrody bipolarnej do odprowadzania potencjałów mięśni żołądka wielokomorowego i macicy u owiec. *Zesz. Nauk. AR Wrocław. Weterynaria* 1995, 54, 55-60.
20. Niżnikowski R.: Chów owiec. PWRiL, Warszawa 1994, 81-82.
21. Perezgrovas R., Anderson L. L.: Effect of porcine relaxin on cervical dilatation, pelvic area and parturition in beef heifers. *Biol. Reprod.* 1982, 26, 765-776.
22. Porter D. G., Lye S. J., Bradshaw J. M. C., Kendall J. Z.: Relaxin inhibits myometrial activity in the ovariectomized non-pregnant ewe. *J. Reprod. Fert.* 1981, 61, 409-414.
23. Rawlings N. C., Ward W. R.: Changes in steroid hormones in plasma and myometrium and uterine activity in ewes during late pregnancy and parturition. *J. Reprod. Fert.* 1976, 48, 355-360.
24. Rawlings N. C., Ward W. R.: Correlations of maternal and fetal endocrine events with uterine pressure changes around parturition in the ewe. *J. Reprod. Fert.* 1978, 54, 1-8.
25. Ricketts A. P., Flint A. P. F.: Onset of synthesis progesterone by ovine placenta. *J. Endocr.* 1980, 86, 335-347.
26. Rossier G., Pierrepoint C. G.: Oestrogen metabolism in sheep myometrium. *J. Reprod. Fert.* 1974, 37, 43-51.
27. Sigger J. N., Harding R., Bailey A.: Development of myometrial electrical activity during the first half of pregnancy in the sheep. *Aust. Biol. Sci.* 1984, 37, 153-162.
28. Toutain P. L., Garcia-Villar R., Hanzen C., Ruckebusch Y.: Electrical and mechanical activity of the cervix in the ewe during pregnancy and parturition. *J. Reprod. Fert.* 1983, 68, 195-204.
29. Van der Weyden G. C., Taverne M. A., Dieleman S. J., Fontijne P.: Myometrial electrical activity throughout the entire course of pregnancy in the ewe. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1981, 11, 347-354.
30. Windmoller R., Lye S. J., Challis J. R. G.: Estradiol modulation of ovine uterine activity. *Can. J. Pharmacol.* 1983, 61, 722-728.