

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 611.018;591.8+574.5:572.4
doi:10.18499/2225-7357-2022-11-3-82-92
1.5.22 – клеточная биология



Морфофункциональная характеристика матки грызунов: морфогенез, структура, циклические изменения, воздействие различных негативных факторов среды обитания

Н. Н. Шевлюк✉, Е. В. Блинова

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Аннотация. Обзор посвящен обобщению сведений о морфофункциональной характеристике матки грызунов. У всех живородящих позвоночных развитие эмбрионов происходит в специально предназначенном для этого органе – матке. Матка млекопитающих является первично парным органом, развивающимся из яйцеводов. С усложнением уровня организации млекопитающих (у всех плацентарных) отмечается тенденция сращения двух маток (частичное, например, у большинства грызунов). К настоящему времени достаточно изученной у представителей отряда грызунов является морфофункциональная характеристика матки лабораторных животных. Что же касается сведений о структурных характеристиках матки большинства грызунов из естественных экосистем, то данные по этому вопросу фрагментарны, относятся преимущественно к синантропным видам. У всех грызунов стенка матки устроена по общему плану организации, свойственному млекопитающим и состоит из трех оболочек – слизистой (эндометрия), мышечной (миометрия) и серозной (периметрия). Слизистая оболочка матки выстлана однослойным мерцательным эпителием. В ходе циклических изменений в слизистой оболочке матки и влагалище грызунов наблюдается комплекс перестроек. Так, покровный эпителий слизистой оболочки матки в периоды физиологической активности представлен высокими цилиндрическими клетками, ядра клеток расположены в два – три ряда, а в периоды физиологического покоя высота эпителия снижается. Ведущую роль в регуляции функциональных отклонений матки принадлежит женским половым гормонам, секреция которых в свою очередь зависит от гипофизарных и гипоталамических гормонов. Представлены сведения о негативном влиянии различных органических веществ, соединений металлов, физических факторов, в том числе электромагнитных воздействий, на структурные компоненты стенки матки (покровный и железистый эпителий, гладкие миоциты мышечной оболочки, клеточные элементы соединительной ткани).

Ключевые слова: матка, морфогенез, эндометрий, циклические изменения, миометрий, размножение, грызуны, антропогенное влияние

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шевлюк Н.Н., Блинова Е.В. Морфофункциональная характеристика матки грызунов: морфогенез, структура, циклические изменения, воздействие различных негативных факторов среды обитания // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, №3. С. 82–92. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-82-92>

REVIEW ARTICLES

Review article

Morphofunctional features of the uterus of rodents: morphogenesis, structure, cyclic changes, impact of various negative environmental factors

N. N. Shevlyuk✉, E. V. Blinova

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract. The review highlights and generalises data on morphological and functional features of the rodent uterus. In all viviparous vertebrates, the development of embryos occurs in a specific organ – the uterus. The mammalian uterus is a primary paired organ that develops from the oviducts. In mammals with more complicated level of organisation (in all placentals), there is a tendency for the fusion of two uteri (partial, for example, in most rodents). To date, the morphofunctional features of the uterus of laboratory animals have been sufficiently studied in representatives of the order Rodentia. The data on the structural features of the uterus of most rodents from natural ecosystems are stated to be fragmentary and refer mainly to synanthropic species. In all rodents, the uterine wall is structured typically of mammals and consists of three membranes – mucous (endometrium), muscular (myometrium) and serous (perimetry). The mucous membrane of the uterus is lined with a single layer of ciliated epithelium. Cyclic changes in the mucous membrane of the uterus and vagina of rodents results in a complex of rearrangements. Thus, the integumentary epithelium of the uterine mucosa is represented by high cylindrical cells during periods of physiological activity, the cell nuclei are arranged in two to three rows, and the height of the epithelium decreases during periods of physiological rest. The leading role in the functional regulation of the uterus belongs to female sex hormones; their secretion, in turn, depends on the pituitary and

hypothalamic hormones. The paper provides data on the negative impact of various organic substances, metal compounds, physical factors, including electromagnetic effects, on the structural components of the uterine wall (integumentary and glandular epithelium, smooth muscle membrane myocytes, cellular elements of connective tissue).

Key words: uterus, morphogenesis, endometrium, cyclic changes, myometrium, reproduction, rodents, anthropogenic impact

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Shevlyuk N.N., Blinova E.V. Morphofunctional features of the uterus of rodents: morphogenesis, structure, cyclic changes, impact of various negative environmental factors. Journal of Anatomy and Histopathology. 2022. V. 11, №3. P. 82–92. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-82-92>

Введение

У всех живородящих позвоночных развитие эмбрионов происходит в специально предназначенном для этого органе – матке. Матка млекопитающих является первично парным органом, развивающимся из яйцевода. У низших млекопитающих имеется два яйцевода, и две матки. У клоачных млекопитающих два яйцевода продолжают в две матки, которые открываются каждая самостоятельным отверстием в клоаку. У большинства сумчатых имеется два яйцевода, две матки и два влагалища. С усложнением уровня организации млекопитающих (у всех плацентарных) отмечается тенденция сращения двух маток (частичное, например, у большинства грызунов) [5, 8, 17], или полное, например, у приматов и рукокрылых. У насекомых матка является двурогой (то есть, правая и левая матки срастаются наполовину своей длины).

Грызуны представляют наиболее обширный отряд плацентарных млекопитающих и включает в себя около 2 тысяч видов [8, 12]. К настоящему времени достаточно изученной у представителей отряда грызунов является морфофункциональная характеристика матки лабораторных животных [4–7, 27–30]. Что же касается сведений о структурных характеристиках матки большинства грызунов из естественных экосистем, то данные по этому вопросу фрагментарны, относятся преимущественно к синантропным видам. Данные о морфологии матки большинства грызунов в доступной литературе немного. Например, ряд работ посвящены изучению органов репродуктивной системы полевок, сурков и сусликов, лесных мышей, обыкновенной слепшонки, песчанок [24, 26, 34, 58, 59].

Значительное число работ посвящено исследованию вопросов структурно-функциональных преобразований матки в условиях ее циклических перестроек, причем, почти все из них выполнены на материале лабораторных животных (крысы, мыши).

Вопросы воздействия на репродуктивную систему человека и животных различных неблагоприятных факторов среды относятся к чрезвычайно актуальным, этим вопросам посвящена обширная литература [9, 15, 16, 22, 38, 47, 55]. При этом сведения большинства работ по изучению влияния негативных фак-

торов на организм получены на экспериментальных моделях лабораторных животных. Однако работ по исследованию негативных факторов среды на репродуктивную систему животных естественных экосистем немного [2, 11, 13, 14, 15, 23, 25, 26, 58, 59, 65, 70].

Целью работы явилось обобщение сведений о морфофункциональной характеристике матки грызунов (морфогенезе, структуре, циклическим изменениям, действию различных негативных факторов).

Морфогенез матки грызунов

Мочевыводящие и половые пути имеют общее происхождение из промежуточной мезодермы раннего зародыша. Источником развития матки являются мюллеровы (парамезонефральные) протоки [10]. У всех высших млекопитающих каудальный конец матки образуется в результате сращения мюллеровых протоков, при этом степень сращения мюллеровых протоков у различных групп животных сильно варьирует. Так, у большинства грызунов матка является двураздельной [5, 8, 10, 17]. При этом правая и левая матки срастаются нижними концами и открываются во влагалище общим отверстием. Однако, у ряда грызунов матка остается двойной то есть, сохраняются принципы организации свойственные для менее организованных млекопитающих. Так, по данным Ю.В. Григорьевой и соавт. [5, 7], матка крысы и кролика является двойной. Она состоит из двух рогов и двойных тела и шейки. Несмотря на то, что стенка правого и левого маточных рогов в каудальной части срастается, формируя тело и шейку матки, их полости остаются разделенными друг от друга тонкой перегородкой и открываются в одно общее влагалище двумя отдельными отверстиями.

Нарушение развития матки в критические организационные периоды может изменить функциональную способность и эмбриотрофический потенциал взрослой матки [39].

Весьма важным для участия матки в процессах репродукции являются процессы морфогенеза желез матки. Морфогенез желез эндометрия включает пролиферацию, рост, дифференцировку железистого эпителия, спирализацию и разветвление желез по всей слизистой оболочке матки. Сроки морфогенеза желез матки существенно варьируют у

разных млекопитающих. Так, у человека морфогенез желез начинается в плодный период, продолжается после рождения и завершается в пубертатный период. Дифференцировка желез эндометрия у грызунов происходит в постнатальный период [45, 72, 73].

В регуляции морфогенеза желез эндометрия принимают участие, прежде всего, эстрогены, прогестины, пролактин и их рецепторы. Эти же гормоны регулируют репаративные процессы в эндометрии в ходе циклических преобразований. Механизм регулирования развития эндометриальных желез и дифференцировки их во время беременности включает последовательное действие стероидных гормонов яичников, сигналов распознавания беременности и лактогенных гормонов гипофиза или плаценты. С нарушением механизма дифференцировки желез может быть связана доимплантационная гибель эмбрионов у млекопитающих. У грызунов маточные секреторные продукты желез эндометрия однозначно необходимы для установления маточной рецептивности и имплантации эмбриона. На модели нокаута маточных желез подтверждается основная роль секрета желез эндометрия в обеспечении имплантации [40, 45, 72, 73].

Развитие маточных желез у большинства млекопитающих обычно начинается в раннем постнатальном периоде и включает вращивание эпителиальных почк из покровного эпителия в подлежащую соединительную ткань эндометрия, пролиферацию и цитодифференцировку клеток в секреторном направлении. Для мышей выявлены некоторые гены (например, члены семейств генов Wnt и Hox), которые участвуют в развитии маточных желез. Выявлено, что в регуляции формирования желез эндометрия участвуют белки семейства Merlin, которые координируют полярность эпителиальных клеток и клеточную адгезию. Блокирование экспрессии этих белков в эндометрии приводит к бесплодию, вызванному отсутствием образования желез [54]. Показано, что возрастание концентрации прогестина в плазме крови приводит к подавлению пролиферации эпителия эндометрия, и это было использовано при разработке модели, в которой обработка прогестином животных в период первых недель после рождения приводит к бесплодию взрослых особей в связи с отсутствием маточных желез в эндометрии, которое приводит к невозможности имплантации [45, 72, 73].

Морфофункциональная характеристика матки грызунов

У всех грызунов стенка матки устроена по общему плану организации, свойственному млекопитающим и состоит из трех оболочек – слизистой (эндометрия), мышечной (миометрия) и серозной (периметрия) [5, 8, 17]. По

данным Ю.В. Григорьевой и соавт. [5, 7], у крыс тело матки представляет собой трубчатый орган, расположенный между рогами и шейкой матки и повторяет строение рогов. Шейка матки имеет вид небольшого толсто-стенного участка между телом матки и влагалищем. Толщина стенки матки и толщина оболочек матки в ее различных отделах у грызунов существенно различается. Так, наибольшая толщина стенки матки отмечается в области ее шейки. В рогах матки наибольшую толщину имеет эндометрий, а в шейке матки – миометрий.

Слизистая оболочка матки (эндометрий) состоит из эпителия и собственной пластинки слизистой. Эпителий эндометрия – однослойный мерцательный, однорядный, либо многорядный. В составе эпителия содержатся следующие виды клеток: реснитчатые, железистые и базальные. Собственная пластинка слизистой представлена рыхлой неоформленной соединительной тканью, в которой часто обнаруживается умеренная лейкоцитарная инфильтрация (причем, среди лейкоцитов преобладают лимфоциты) [5, 7, 24].

В собственной пластинке эндометрия матки беременных самок грызунов обращают на себя внимание многочисленные децидуальные клетки, принимающие участие в обеспечении трофических и защитных функций. Например, в матке беременных обыкновенных слепушонок *Ellobius talpinus* децидуальные клетки достигают гигантских размеров, длина и ширина этих клеток достигали 100–150 и более микрометров. Параметры этих клеток позволяют предполагать, что они являются одними из наиболее крупных среди подобных клеток других плацентарных млекопитающих [24].

Важной структурной составляющей матки млекопитающих являются расположенные в собственной пластинке слизистой железы эндометрия, которые синтезируют, транспортируют и секретируют вещества, необходимые для выживания и развития эмбриона (плода) и связанных с ним внезародышевых органов [24, 26, 45, 72, 73 и др.].

У крыс расположенные в области рогов матки железы эндометрия глубокие, малоразветвленные, расположены плотно. В области тела матки железы эндометрия сильно разветвлены [5, 7].

Ведущую роль в регуляции функциональных отправления матки принадлежит женским половым гормонам (секреция которых в свою очередь зависит от гипофизарных и гипоталамических гормонов) [49, 56].

Эстрогензависимыми являются покровный и железистый эпителий, стромальные компоненты матки. При введении меченого эстрадиола мышам вначале он обнаруживается в стромальных клетках и эпителиальных клетках желез, а затем меченый эстрадиол

выявляется и в покровном эпителии. При этом, наличие меченого эстрадиола в покровном эпителии выявляется только через 7–8 часов после его введения [49].

Эстрогены опосредуют свое воздействие через рецепторы к эстрогенам [56]. Иммуногистохимическое выявление распределения рецепторов к эстрогенам в матке кролика в течение беременности [61] показало, что в начале беременности высокое содержание рецепторов к эстрогенам выявлялись на реснитчатых клетках, секреторных клетках, в плазме крови и интерстиции. Гладкие миоциты и эндотелиальные клетки показали умеренную иммунореактивность к рецепторам эстрогенов. Лимфоциты проявляли сильную иммунореактивность только к рецепторам эстрогена-альфа. На 7-й день беременности умеренная иммунореактивность к рецепторам эстрогена-альфа наблюдалась на реснитчатых клетках, секреторных клетках, гладких миоцитах, интерстиции и лимфоцитах. Сильная иммунореактивность к рецепторам эстрогена-альфа обнаружена на эндотелиальных клетках и плазме крови. На 14-й день беременности наиболее выраженная иммунореактивность была выявлена на реснитчатых клетках, гладких миоцитах, лимфоцитах и интерстиции. Умеренная иммунореактивность обнаружена на эндотелиальных клетках и плазме крови. Секреторные клетки проявляли только умеренную иммунореактивность к эстрогену-альфа. На 21-й день беременности иммунореактивность к рецепторам эстрогена-альфа варьировала от легкой для реснитчатых клеток, гладких миоцитов, плазмы крови и интерстиция до отрицательной для секреторных клеток, эндотелиальных клеток и лимфоцитов. То есть, частота и интенсивность иммуноокрашивания к рецепторам эстрогена-альфа в матке кролика варьировалась в разных структурных компонентах матки на разных стадиях беременности [61].

Гормоны щитовидной железы также играют важную роль в регуляции процессов репродукции [32, 52]. Так, например, на модели гипотиреоидных самок крыс (животных поили водой, содержащей 0,025% 6-пропил-2-тиоурацила, на протяжении всей беременности от спаривания до родов) было продемонстрировано, что гипотиреозидизм нарушает гистофизиологию матки [32]. При этом толщина эндометрия и миометрия, а также площадь поперечного сечения матки были значительно снижены по сравнению с контролем. В эндометрии и миометрии выявлялись изменения деструктивного характера. Дефицит гормонов щитовидной железы во время беременности приводил к увеличению срока беременности и уменьшению числа развивающихся эмбрионов и плодов, вызывал задержку наступления половой зрелости у потомства, а также нарушал сократительную способность матки [32].

Белки суперсемейства FOX (факторы транскрипции) играют важную роль в регуляции половой дифференцировки и репродуктивной функции. На модели мышей с суперэкспрессией белка суперсемейства белков транскрипции FOX (с сверхэкспрессией белка FOXL2) показан ряд морфологических нарушений в матке (значительное повреждение покровного и железистого эпителия, усиление фиброза эндометрия и нарушение морфологии миометрия). Суперэкспрессия белка FOXL2 приводила также к нарушению репродуктивных циклов и бесплодию. Выявленные изменения, вероятно, связаны с нарушением взаимодействий в системе «гипофиз – яичники» [53].

Нарушение экспрессии мембранного белка CD9 в эпителии эндометрия приводит к нарушению гистофизиологии матки, ухудшает возможность имплантации эмбрионов, вплоть до бесплодия [48].

Наличие гистамина определяется во многих структурах матки крыс [3]. Гистамин-позитивными структурами тела и шейки матки являются тучные клетки, макрофаги, гладкие миоциты миометрия, клетки железистого и покровного эпителия.

Сравнительный анализ распределения сосудов микроциркуляторного русла в матке млекопитающих показал, что плотность капилляров в эндометрии крысы выше, чем у других исследованных млекопитающих (кролика, кошки, собаки, свиньи, человека) [20], при этом диаметр этих капилляров в эндометрии крысы оказался наименьшим среди вышеуказанных млекопитающих. Этими же авторами выявлено, что у крыс в эндометрии наблюдается высокий уровень активности фермента бутилхолинэстеразы. Авторы полагают, что для мелких грызунов, которым присущ высокий уровень метаболизма и относительно высокие потребности кислорода, характерна большая плотность энзимоактивных микрососудов во многих органах, в том числе и в матке.

Миометрий. Основу миометрия составляет гладкая мышечная ткань. В миометрии выделяют три слоя: 1) внутренний (подслизистый) – образован циркулярно ориентированными миоцитами; 2) средний (сосудистый) – состоит из косоориентированных миоцитов; 3) наружный (надсосудистый) – представлен гладкими мышечными клетками косопродольного направления. В шейке матки внутренний слой миометрия формирует сфинктер. Миометрий разных видов имеет сходное строение [5, 7, 18, 19]. У крыс гладкие миоциты имеют веретеновидную или отростчатую форму. В популяции миоцитов матки крыс выделяют три разновидности – большие, средние и мелкие, при этом преобладают средние и малые гладкие миоциты. При беременности отмечается выраженная гипертрофия гладких мышечных клеток во всех

слоях миометрия у всех исследованных грызунов [5, 7].

Использование иммуногистохимических маркеров показало, что в гладких миоцитах матки половозрелых грызунов обнаруживается выраженная реакция на актин, в отдельных миоцитах также определяется и виментин (а в раннем постнатальном онтогенезе все гладкие миоциты дают реакцию на виментин и актин) [36, 37]. Введение диэтилстильбэстрола приводило к увеличению гладких миоцитов, содержащих маркер виментина.

Введение креатинина с питьевой водой крысам в дозе 1,6 г/кг массы животного приводило к значительному увеличению толщины миометрия, однако, механизм действия креатинина на миометрий авторами не выявлен [30].

Матка человека и млекопитающих животных хорошо иннервирована [35]. Хотя нервная регуляция обеспечивает выполнение основных функциональных отправлений матки, однако и в условиях частичной денервации матка способна участвовать в обеспечении репродукции. Однако значительное нарушение иннервации может являться одной из причин бесплодия. Следует отметить, что иннервационные механизмы матки являются пластичными, они способны изменяться в ответ на физиологические колебания уровней половых гормонов, сопровождающих беременность, половой цикл и половое созревание [35].

Циклические изменения в матке

У половозрелых грызунов в матке проявляется комплекс циклических преобразований, наблюдающийся в течение всего половозрелого возраста. В случае сезонного характера репродукции циклические изменения в матке проявляются только в сезоны размножения, наиболее рельефно это проявляется у животных, у которых наблюдается гистерия, например, у сурков и сусликов. Наступление возраста половозрелости происходит у грызунов в различные сроки. Так, например, у мышей, полевок, крыс половозрелость наступает уже после достижения двухмесячного возраста [8, 9], у малого и рыжеватого сусликов, у обыкновенной слепушонки – только по достижению годовалого возраста; сурки участвовать в размножении, как правило, начинают после достижения возраста двух лет [24, 26].

У большинства грызунов (за редким исключением) эстральные циклы наблюдаются неоднократно в течение репродуктивного возраста, а в случае наличия сезонности в репродукции, эстральные циклы наблюдаются неоднократно в сезоны репродукции. Таким образом, для большинства грызунов характерна полициклическость [24, 26].

По завершении возраста половой зрелости в матке наблюдаются изменения инволютивного характера [51, 57, 60]. Возраст наступления инволютивных изменений также существенно различается у разных грызунов. Например, у мышей и полевок выраженные инволютивные изменения в матке наблюдаются уже в возрасте года, а у крыс – в возрасте полутора лет [8, 17], у сусликов и сурков – в 4–5-летнем возрасте [24, 26].

Наиболее рельефно циклические изменения в стенке матки проявляются в эндометрии. Эстральный цикл состоит из следующих стадий: предтечки (проэструса), течки (эструса), послетечки (метаэструса), межтечки (диэструса). У сезонно размножающихся животных в конце сезона репродукции эстральные циклы прекращаются, возникает сезонный анэструс до наступления следующего сезона размножения [8].

Эстральные циклы грызунов имеют видовые отличия, прежде всего, связанные с длительностью цикла. Так, у мышей и крыс длительность эстрального цикла равна 4–6 суток, у морских свинок – 16–18 суток. Следует также отметить, что продолжительность эстрального цикла может меняться под воздействием различных дестабилизирующих факторов (вплоть до полного прекращения циклических изменений) [8, 17, 69].

В проэструсе и эструсе в эндометрии матки отмечается высокая пролиферативная активность, цитодифференцировка и высокая секреторная активность покровных и железистых эпителиоцитов. В диэструсе пролиферативная и секреторная активность эпителиоцитов матки снижена. В метаэструсе пролиферативная и секреторная активность еще более снижаются.

Эпителий, выстилающий слизистую оболочку матки, в периоды физиологической активности представлен высокими цилиндрическими клетками, ядра клеток расположены в два – три ряда, а в периоды физиологического покоя высота эпителия снижается. Подвержены изменениям и железы эндометрия. Так, например, у обыкновенной слепушонки в период сезона репродукции (апрель – июнь) маточные железы (маточные крипты) имели наибольшую глубину и разветвленность. В период снижения репродуктивной активности эндометрий матки этих животных характеризовался маточными железами небольшой глубины, их просвет был малоизвилистым [24, 26].

Показано также, что у некоторых полевок отсутствует эстральный цикл и овуляция вызывается только спариванием или близостью самца [34].

Наряду с изменением пролиферативной активности в ходе циклических изменений в матке отмечаются и различия в проявлениях апоптоза. Так, Т. Сато и соавт. [67] показали динамику апоптотической гибели клеток в

эпителии матки хомяков и крыс во время эстрального цикла с помощью электронной микроскопии и иммуногистохимии (клетки в процессе апоптотической гибели идентифицировали в матке каждой стадии течки с помощью фрагментации ДНК, мечения 3'-концов ДНК *in situ*). Ими установлено, что многочисленные эпителиальные клетки подвергаются апоптозу во время всех стадий цикла. В покровных эпителиоцитах апоптотический индекс показал пики при метэструсе и течке, а в эпителии желез – при течке.

Имеются данные и о факторах, влияющих на процессы апоптоза. Так, например, анализ распространенности апоптоза в эндометрии и миометрии матки крыс в норме и при введении мелатонина показал, что введение мелатонина крысам снижает число вступающих в апоптоз клеток в эндометрии и миометрии матки крыс [43].

Однако, циклические изменения в матке грызунов не ограничиваются только циклами, связанными с репродукцией. Так, например, при исследовании суточной динамики структурной организации микроциркуляторного русла в матке половозрелых самок крыс линии Вистар было установлено [21], что в ночные часы в эндометрии определяется высокая плотность сосудов, характеризующихся интенсивной реакцией на НАДФН-диафорузу и эндотелиальную NO-синтазу. В дневные и вечерние часы капилляры с высоким уровнем ферментов, участвующих в синтезе NO, были менее многочисленными. NO, непосредственно регулирующий диаметр артерий и интенсивность трансапиллярного обмена, может действовать как сигнальная молекула во временной динамике вазоцептивного действия эстрогена [21].

Адаптивные и реактивные преобразования в матке в условиях действия на организм неблагоприятных факторов среды обитания

В последние десятилетия происходило постоянное возрастание вредных химических веществ в атмосфере, почве и воде [14, 15, 16, 68, 71 и др.]. Это привело к увеличению числа работ, исследующих роль и значимость различных негативных факторов среды на репродуктивную систему грызунов. Имеется большое число экспериментальных работ, исследовавших влияние различных неблагоприятных факторов среды обитания на морфологию и физиологию репродуктивной системы на моделях различных лабораторных животных (крысах, мышах, золотистых хомячках) [27, 29, 31, 44, 46, 55 и др.]. При этом надо отметить, что в связи с большим числом факторов и механизмов, регулирующих репродукцию, чрезвычайно сложной является объективная оценка влияния того или иного фактора среды на репродукцию.

Установлено негативное влияние длительного воздействия соединений меди и алюминия на структурные компоненты стенки матки полевок (покровный и железистый эпителий, гладкие миоциты мышечной оболочки, клеточные элементы соединительной ткани) [58, 59].

Наночастицы ZnO являются одними из наиболее производимых наночастиц в потребительских товарах, отраслях промышленности и научных исследованиях. Проведенные Kuang H. et al. [50] исследования показали, что наночастицы окиси цинка вызывают токсические эффекты на органы женской репродуктивной системы мышей. Так, при введении окиси цинка в дозе 100 мг/кг массы тела в течение трех дней в эндометрии матки мышей возникают очаги деструкции, а также активизируются процессы апоптоза (за счет активизации зависимого от каспаз сигнального пути).

Повышенное содержание фторидов нарушает морфофункциональную характеристику матки крыс [74]. Длительное воздействие (в течение 3 месяцев) фторида натрия, вводимого крысам с питьевой водой, приводило к нарушениям в эпителии и соединительной ткани эндометрия. В эпителиоцитах отмечалась вакуолизация, деструктивные изменения ядер, уменьшение числа микроворсинок, повреждение митохондрий, нарастание численности лизосом в цитоплазме. На этом фоне в клетках выявлено снижение экспрессии металлопротеиназ. У этих животных выявлено существенное снижение имплантируемых эмбрионов.

В последние годы усилился интерес к исследованию влияния на репродуктивную систему различных видов пластмасс и материалов для их производства. Например, одним из таких материалов является диэтилгексилфталат (ДЭГФ), который широко используется в качестве пластификатора во многих продуктах, особенно в медицинских устройствах, мебельных материалах, косметике и товарах личной гигиены [44, 66]. ДЭГФ нековалентно связан с пластмассами, и поэтому он будет выщелачиваться из этих продуктов после многократного использования, нагревания и / или очистки продуктов. Из-за чрезмерного использования ДЭГФ во многих продуктах, он попадает в окружающую среду и загрязняет ее из-за выбросов из промышленных предприятий и мест захоронения пластиковых отходов. ДЭГФ может ежедневно попадать в организм при вдыхании, проглатывании и контакте с кожей, что вызывает некоторые опасения по поводу его безопасности и его потенциального воздействия на здоровье человека. При изучении влияния дитилгексилфталата на репродуктивную систему крыс [44] показано, что при длительном воздействии ДЭГФ (до 1 месяца) отмечено возрастание

концентрации эстрогенов, количество их рецепторов в матке было повышено. В слизистой оболочке матки наблюдалось незначительные повреждения покровного и железистого эпителия. В яичнике при этом отмечено возрастание численности атретических фолликулов [44, 66].

Выявлено негативное влияние бисфенолов А и С на развитие матки крыс [27, 47]. Бисфенол А обычно содержится в эпоксидных смолах, используемых при производстве пластиковых покрытий для упаковки пищевых продуктов и банок для напитков. Бисфенол А обладает слабым эстрогенным действием и, по этой причине может влиять на ряд функций организма. Сходную с бисфенолом А химическую структуру имеют бисфенол F и бисфенол S (используются в обрабатывающей промышленности). Экспериментально установлено, что бисфенолы изменяли экспрессию инвазивных и антиинвазивных молекул в эпителиоцитах эндометрия, модулируя их функцию в отношении роста и инвазии трофобластов, что могло повлиять на процесс имплантации и последующий исход беременности [42, 47].

Представляет интерес изучение влияния на репродуктивную систему различных широко используемых в быту бактерицидных веществ. Так, например, было выявлено, что воздействие триклозана (в дозах 75, 150 и 300 мг/кг в сутки) на самок крыс во время беременности и кормления грудью существенным образом нарушается гистофизиология матки потомства [33]. У трехмесячных крыс на фоне снижения массы отмечено нарушение эстрального цикла, во всех оболочках матки наблюдались изменения деструктивного характера в эпителии, соединительной и мышечной тканях, лейкоцитарная инфильтрация. За счет разрастания соединительной ткани отмечалось увеличение толщины оболочек матки. При этом степень выраженности деструктивных изменений в стенке матки усиливалась при увеличении дозы.

По-прежнему продолжают исследоваться, посвященные анализу воздействия алкоголя на репродуктивную систему. Например, было выявлено, что длительное введение в организм мышей этанола вызывало в стенке матки ряд нарушений [75]. В частности, эндометрий мышей был значительно тоньше, в нем обнаруживалось уменьшение доли железистого эпителия, повреждение покровных и железистых эпителиальных клеток, явления фиброза, выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Анализ плодовитости показал, что у этих животных значительно снижено число развивающихся в матке плодов [75].

При изучении влияния гипоксии на органы репродуктивной системы было установлено, что продолжительная гипоксия заметно увеличила лейкоцитарную инфильтрацию в миометрий, вызывала фиброз стромы и деге-

нерацию желез эндометрия с выраженной инфильтрацией эозинофилов в эндометрий. При этом установлено и снижение сократительной функции миометрия [29].

В последние годы активно исследуются физиологические эффекты различных физических негативных факторов, в том числе, электромагнитных воздействий на органы репродуктивной системы человека и животных [1, 46, 69]. С развитием мобильной связи возникла необходимость изучения комплекса этих низкоинтенсивных воздействий на репродуктивную систему.

Имеются данные, показывающие негативную роль воздействия магнитного поля на репродуктивную систему грызунов, а также данные о том, что воздействие магнитного поля не влияет на морфофункциональную характеристику органов репродуктивной системы этих животных. Так, показано [1, 64], что хроническое воздействие магнитного поля низкой частоты (8 Гц) не приводит к значимым структурным и функциональным изменениям в репродуктивной системе самок крыс. Выявлено также, что хроническое воздействие магнитного поля высокой частоты приводит к дегенеративным изменениям в эндометрии крыс [28, 46].

В многочисленных работах экспериментально показано (самок лабораторных животных длительно подвергали воздействию сигаретного дыма), что курение сигарет приводит к негативным последствиям для женской репродуктивной системы. Например, доказано, что при воздействии табачного дыма у экспериментальных животных уменьшается масса матки, происходит снижение толщины эндометрия и миометрия, уменьшается масса железистых структур в эндометрии [41].

Причем, в эксперименте на мышах получены сведения и о негативном влиянии аэрозолей электронных сигарет на структуры матки во время беременности [63]. На беременных мышей воздействовали путем ингаляции 36 мг/мл аэрозолей для электронных сигарет со вкусом никотина и корицы в течение 14–31 дней. Соответствующие контрольные мыши подвергались воздействию фильтрованного воздуха. Одновременно с наличием деструктивных процессов в матке эти авторы отмечали и иммуносупрессивный эффект аэрозолей электронных сигарет.

Заключение

Таким образом, анализ источников литературы свидетельствует о том, что среди представителей отряда грызунов наиболее изученной является матка лабораторных животных (крысы, мыши). Что же касается морфофункциональной характеристики матки животных естественных экосистем, то к настоящему времени данные по этому вопросу немногочисленны. Это касается и вопросов

морфогенеза, и вопросов циклических и возрастных преобразований. И даже проблемы эколого-морфологического характера (как, например, состояние органов репродуктивной системы в условиях действия неблагоприятных факторов среды обитания) исследуются не на материале животных естественных биоценозов, а на моделях лабораторных животных. Однако, длительность любых экспериментов на лабораторных животных укладывается в короткие сроки (дни, недели, месяцы), тогда как животные естественных экосистем испытывают негативное антропогенное (техногенное) воздействие на их среду обитания в течение многих десятилетий и столетий, в течение сотен и тысяч поколений. Надо подчеркнуть, что дальнейшее углубленное выяснение различных аспектов морфофункциональной характеристики органов репродуктивной системы грызунов из естественных экосистем в условиях антропогенного влияния будет полезным не только с позиций фундаментальной морфологии и экологии, но также может способствовать лучшему пониманию закономерностей адаптивных и реактивных возможностей человека в условиях техногенного нарушения среды обитания.

Список источников / References

1. Алекперов С.И., Суетов А.А., Лаврененок Л.В., Ефремов В.И., Кимстач А.Н. Влияние переменного магнитного поля крайне низкой частоты на репродуктивную систему самок крыс при облучении в периоды эмбрионального и постнатального развития. Проблемы репродукции. 2018;24(5):11–9 [Aleksperov SI, Suetov AA, Lavrenenok LV, Efremov VI, Kimstach AN. Effect of extremely low-frequency electromagnetic field exposure during embryonic and postnatal period on reproductive system of female rats. Problemy reprodukcii. 2018;24(5):11–9] (in Russian). EDN: YPOURF. doi: 10.17116/repro20182405111
2. Большаков В.Н., Васильев А.Г., Васильева И.А., Гордилова Ю.В., Колчева Н.Е., Любашевский Н.М., и др. Техногенная морфологическая изменчивость малой лесной мыши (*Sylvemus uralensis* Pall.) на Урале. Экология. 2012;6:437–3 [Bol'shakov VN, Vasil'ev AG, Vasil'eva IA, Gorodilova YuV, Kolcheva NE, Lyubashevskii NM, et al. Technogenic morphological variation of the pygmy wood mouse (*Sylvemus uralensis* pall.) in the Urals. Russian Journal of Ecology. 2012 Oct 24;43(6):448–53] (in Russian). EDN: PDTYUX. doi:10.1134/S1067413612060033
3. Гордон Д.С., Гунин А.Г. Локализация гистамина в структурах матки. Архив анатомии. 1988;95(12):66–8 [Gordon DS, Gunin AG. Lokalizatsiya gistamina v strukturakh matki. Arkhiv anatomii. 1988;95(12):66–8] (in Russian).
4. Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Бовтунова С.С. Видовые особенности миоцитов шейки матки некоторых плацентарных млекопитающих. Морфология. 2018;153(3):83–3a [Grigorieva YuV, Suvorova GN, Bovtunova SS. Species peculiarities of cervical smooth muscle cells in some placental mammals. Morphology. 2018;153(3):83–3a] (in Russian). EDN: XZCWN
5. Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Юхимец С.Н. Анатомо-гистологические аспекты строения матки у белой крысы. Морфология. 2019;155(1):29–34 [Grigoryeva YuV, Suvorova GN, Yukhimets SN. Anatomical and histological aspects of the uterine structure in albino rat. Morphology. 2019;155(1):29–34] (in Russian). EDN: ZDDKLB
6. Григорьева Ю.В., Чемидронов С.Н., Суворова Г.Н. Ключевые моменты организации миометрия шейки матки лабораторной крысы. Вопросы морфологии XXI века. 2018;118–21 [Grigor'eva YuV, Chemidronov SN, Suvorova GN. Key moments of the organization of the myometrium of the cervix of the laboratory rat. Voprosy morfologii XXI veka. 2018;118–21] (in Russian). EDN: VTTYJO
7. Григорьева Ю.В., Ямщиков Н.В., Чемидронов С.Н., Ваньков В.А., Качаев О.Ю. Морфология стенки тела и шейки матки крысы и кролика. Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2014;4:37–41 [Grigor'eva YuV, Yamshchikov NV, Chemidronov SN, Van'kov VA, Kachaev OYu. Morphology of the uterine body and cervix walls of rats and rabbits. Actual Questions of Veterinary Biology. 2014;4:37–41] (in Russian). EDN: TBXMPT
8. Держинский Ф.Я., Васильев Б.Д., Малахов В.В. Зоология позвоночных. М.: Издательский центр «Академия»; 2013 [Dzerzhinskii FYa, Vasil'ev BD, Malakhov VV. Zoologiya pozvonochnykh. Moscow: Izdatel'skii tsentr «Akademiya»; 2013] (in Russian).
9. Дуденкова Н.А., Шубина О.С. Влияние свинца на репродуктивную систему организма. Саранск: Мордовский гос. пед. ин-т; 2015 [Dudenkova NA, Shubina OS. Vliyanie svintsa na reproduktivnyuyu sistemu organizma. Saransk: Mordovskii gos. ped. in-t; 2015] (in Russian).
10. Карлсон Б. Развитие мочеполовой системы. В кн.: Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену. В двух томах. Т. 2. М.: Изд-во «Мир». 1983 [Karlson B. Razvitie mochepolovoi sistemy. V kn.: Karlson B. Osnovy embriologii po Pettenu. V dvukh tomakh. T. 2. Moscow: Izd-vo «Mir». 1983] (in Russian).
11. Лукьянова Л.Е., Лукьянов О.А. Экологически дестабилизированная среда: влияние на население мелких млекопитающих. Экология. 2004; № 3: 210 – 217 [Lukyanova LE, Lukyanov OA. An ecologically destabilized environment: its effect on small-mammal populations. Russian Journal of Ecology. 2004;35(3):181-18] (in Russian). EDN: OXPKNP. doi: 10.1023/B:RUSE.0000025969.98937.e5
12. Млекопитающие (Большой энциклопедический словарь). Научн. ред. И.Я. Павлинов. М.: Издательство АСТ; 1999 [Mlekopitayushchie (Bol'shoi entsiklopedicheskii slovar'). Nauchn. red. IYa. Pavlinov. Moscow: Izdatel'stvo AST; 1999] (in Russian).
13. Мухачёва С.В. Многолетняя динамика концентрации тяжёлых металлов в корме и организме рыжей полёвки (*Myodes glareolus*) в период снижения выбросов медеплавильного завода. Экология. 2017;6:461–71 [Mukhacheva SV. Long-term dynamics of heavy metal concentrations in the food and liver of bank voles (*Myodes glareolus*) in the period of reduction of emissions

- from a copper smelter. Russian Journal of Ecology. 2017;48(6):559–68.] (in Russian). EDN: ZWGHBD. doi: 10.7868/S0367059717060087
14. Никитин А.И. Факторы среды и репродуктивная система человека. Морфология. 1998;114(6):7–16 [Nikitin AI. Faktory sredy i reproduktivnaya sistema cheloveka. Morphology. 1998;114(6):7–16] (in Russian).
15. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями). СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005 [Nikitin AI. Vrednye faktory sredy i reproduktivnaya sistema cheloveka (otvetstvennost' pered budushchimi pokoleniyami). Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2005] (in Russian).
16. Никитин А.И., Сергеев О.В., Суворов А.Н. Влияние вредных факторов среды на репродуктивную, эндокринную системы и эпигеном. М.: «Акварель»; 2016 [Nikitin AI, Sergeev OV, Suvorov AN. Vliyanie vrednykh faktorov sredy na reproduktivnyuyu, endokrinnuyu sistemy i epigenom. Moscow: «Akvarel'; 2016] (in Russian).
17. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы (Лабораторные животные). Под ред. А.Д. Ноздрачева. СПб.: Лань; 2001 [Nozdrachev A.D., Polyakov E.L. Anatomiya krysy (Laboratornye zhivotnye). Pod red. A.D. Nozdracheva. Saint Petersburg: Lan'; 2001] (in Russian).
18. Пайлодзе М.В., Саникидзе Т.В. Окислительный метаболизм гладкой мышечной ткани матки в норме и при опухолевом росте (клинико-экспериментальное исследование). Морфология. 2005;127(3):55–8 [Pailodze MV, Sanikidze TV. Oxidative metabolism of smooth muscle tissue of the uterus in normal conditions and during tumor growth (clinical and experimental study). Morphology. 2005;127(3):55–8] (in Russian).
19. Суворова Г.Н., Григорьева Ю.В., Шурыгина О.В. Особенности репаративного миогенеза в шейке матки при растяжении цервикального канала у крыс. Морфология. 2017;151(3):108 [Suvorova G.N., Grigor'eva Yu.V., Shurygina O.V. Peculiarities of reparative myogenesis in the uterine cervix during the stretching of the cervical canal in rats. Morphology. 2017;151(3):108] (in Russian). EDN: YPEHGX
20. Черток А.Г., Немков Ю.К., Недобыльская Ю.П., Черток В.М. Гистохимическая характеристика капилляров эндометрия млекопитающих. Морфология. 1996;110(5):64–7 [Chertok AG, Nemkov YuK, Nedobyl'skaya YuP, Chertok VM. Gistokhimicheskaya kharakteristika kapillyarov endometriya mlekopitayushchikh. Morphology. 1996;110(5):64–7] (in Russian).
21. Черток В.М., Храмова И.А., Коцюба А.Е. Динамика организации микроциркуляторного русла и тучных клеток матки крыс в разное время суток. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020;169(5):644–7 [Chertok VM, Khramova IA, Kotsyuba AE. Dynamics of Organization of the Microcirculatory Bed and Mast Cells of the Uterus in Rats at Different Times of the Day. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020 Sep;169(5):710–3] (in Russian). EDN: SSYCXB, doi: 10.1007/s10517-020-04961-z
22. Чигринцев С.В., Брюхин Г.В. Эндокринные дизрапторы и бесплодие. Челябинск: Издат. Центр «Титул»; 2020 [Chigrinec SV, Brjuhin GV. Endokrinnye dizraptory i besplodie. Chelyabinsk: Izdat. Tsentr «Titul»; 2020] (in Russian).
23. Шевлюк Н.Н., Блинова Е.В., Боков Д.А., Дёмина Л.Л., Елина Е.Е., Мешкова О.А., Рыскулов М.Ф. Сравнительная морфофункциональная характеристика органов репродуктивной системы мелких млекопитающих в условиях антропогенной трансформации степных экосистем. Морфология. 2013;144(5):40–5 [Shevljuk NN, Blinova EV, Bokov DA, Djomina LL, Elina EE, Meshkova OA, Ryskulov MF. Comparative morpho-functional characteristics of the organs of the reproductive system of small mammals under conditions of anthropogenic transformation of southern ural steppe ecosystems. Morphology. 2013;144(5):40–5] (in Russian). EDN: RCEFPL
24. Шевлюк Н.Н., Елина Е.Е. Биология размножения обыкновенной слепушонки *Ellobius talpinus*. Оренбург: Изд-во ОГПУ; 2008 [Shevljuk NN, Elina EE. Biologiya razmnzheniya obyknovennoi slepushonki *Ellobius talpinus*. Orenburg: Izd-vo OGPU; 2008] (in Russian).
25. Шевлюк Н.Н., Мамырбаев А.А., Умбетов Т.Ж. Морфофункциональная характеристика репродуктивной системы позвоночных в условиях воздействия на их среду обитания соединений тяжёлых металлов. Эколого-морфологические аспекты. Морфология. 2018;154(4):90–9 [Shevljuk NN, Mamyrbaev AA, Umbetov TZ. Morpho-functional characteristics of vertebrate reproductive system under conditions of their habitat exposure to heavy metal compounds. Morphology. 2018;154(4):90–9] (in Russian). EDN: XZUIH
26. Шевлюк Н.Н., Руди В.Н., Стадников А.А. Биология размножения наземных грызунов из семейства беличьих. Екатеринбург: УрО РАН; 1999 [Shevljuk NN, Rudi VN, Stadnikov AA. Biologiya razmnzheniya nazemnykh gryzunov iz semeistva belich'ikh. Ekaterinburg: UrO RAN; 1999] (in Russian).
27. Ahsan N, Ullah H, Ullah W, Jahan S. Comparative effects of Bisphenol S and Bisphenol A on the development of female reproductive system in rats; a neonatal exposure study. Chemosphere. 2018 Apr;197(4):336–43.
28. Alchalabi ASH, Rahim H, Aklilu E, Al-Sultan II, Aziz AR, Malek MF, et al. Histopathological changes associated with oxidative stress induced by electromagnetic waves in rats' ovarian and uterine tissues. Asian Pacific Journal of Reproduction. 2016 Jul;5(4):301–10. doi: 10.1016/j.apjr.2016.06.008
29. Alotaibi M. Hypoxic preconditioning ameliorates endometrial and myometrial damage and improves uterine function following prolonged hypoxia in nonpregnant rats. General physiology and biophysics. 2019;38(06):497–503. doi: 10.4149/gpb_2019031
30. Do Amaral VC, Simões MDJ, Marcondes RR, Matozinho Cubas JJ, Chada Baracat E, Soares JM. Histomorphometric analysis of the effects of creatine on rat myometrium. Gynecological Endocrinology. 2012 Feb 6;28(8):587–9. doi: 10.3109/09513590.2011.650748
31. Aydin M, Cevik A, Kandemir F, Yuksel M, Apaydin A. Evaluation of hormonal change, biochemical parameters, and histopathological status of uterus in rats exposed to 50-Hz electromagnetic field. Toxicology and Industrial Health. 2009 Apr;25(3):153–8. doi: 10.1177/0748233709102717

32. Bagheripuor F, Ghanbari M, Piryaee A, Ghasemi A. Effects of fetal hypothyroidism on uterine smooth muscle contraction and structure of offspring rats. *Experimental Physiology*. 2018 Mar 26;103(5):683–92. doi: 10.1113/ep086564
33. Bitencourt G, Fortunato ED, Panis C, Amorim EMP, Arruda Amorim JP. Maternal exposure to triclosan causes fetal development restriction, deregulation of the oestrous cycle, and alters uterine tissue in rat offspring. *Environmental Toxicology*. 2019 Jun 25;34(10):1105–13. doi: 10.1002/tox.22812
34. Brandon JM, Evans JE. Observations on uterine mast cells during early pregnancy in the vole, *Microtus agrestis*. *The Anatomical Record*. 1984 Apr;208(4):515–20. doi: 10.1002/ar.1092080407
35. Brauer MM. Plasticity in uterine innervation: State of the Art. *Current Protein & Peptide Science*. 2017;18(2):108–19. doi: 10.2174/1389203717666160322145411
36. Brody JR, Cunha GR. Histologic, morphometric, and immunocytochemical analysis of myometrial development in rats and mice: I. Normal development. *American Journal of Anatomy*. 1989 Sep;186(1):1–20. doi: 10.1002/aja.1001860102
37. Brody JR, Cunha GR. Histologic, morphometric, and immunocytochemical analysis of myometrial development in rats and mice: II. Effects of DES on development. *American Journal of Anatomy*. 1989 Sep;186(1):21–42. doi: 10.1002/aja.1001860103
38. Buck Louis GM. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: an overview. *Reproduction*. 2014 Apr;147(4):R97–104. doi: 10.1530/rep-13-0472
39. Cooke PS, Spencer TE, Bartol FF, Hayashi K. Uterine glands: development, function and experimental model systems. *Molecular Human Reproduction*. 2013 Apr 25;19(9):547–58. doi: 10.1093/molehr/gato31
40. Cora MC, Kooistra L, Travlos G. Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: Review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears. *Toxicologic Pathology*. 2015 Mar 3;43(6):776–93. doi: 10.1177/0192623315570339
41. Ding J, Liu B, Han P, Cong Y, Wu D, Miao J, et al. Trichostatin A inhibits uterine histomorphology alterations induced by cigarette smoke exposure in mice. *Life Sciences*. 2019 Jul;228:112–20. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.069
42. Fan H, Jiang L, Lee Y-L, Wong CKC, Ng EHY, Yeung WSB, et al. Bisphenol compounds regulate decidualized stromal cells in modulating trophoblastic spheroid outgrowth and invasion in vitro. *Biology of Reproduction*. 2019 Nov 19;102(3):693–704. doi: 10.1093/biolre/iox212
43. Ferreira CS, Carvalho KC, Maganhin CC, Paiotti APR, Oshima CTF, Simões MJ, et al. Does melatonin influence the apoptosis in rat uterus of animals exposed to continuous light? Apoptosis. 2015 Nov 5;21(2):155–62. Grande SW, Andrade AJM, Talsness CE, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A, et al. A dose response study following in utero and lactational exposure to (diethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult female offspring rats. *Toxicology*. 2007;229(1–2):114–22. doi: 10.1016/j.tox.2006.10.005
44. Gray CA, Bartol FF, Tarleton BJ, Wiley AA, Johnson GA, Bazer FW, et al. *Developmental Biology of Uterine Glands. Biology of Reproduction*. 2001 Nov 1;65(5):1311–23. doi: 10.1095/biolreprod65.5.1311
45. Gye MC, Park CJ. Effect of electromagnetic field exposure on the reproductive system. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2012;39(1):1–9. doi: 10.5653/cerm.2012.39.1.1
46. Hampl R, Kubátová J, Stárka L. Steroids and endocrine disruptors—History, recent state of art and open questions. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016 Jan;155:217–23. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.04.013
47. Iwai M, Hamatani T, Nakamura A, Kawano N, Kanai S, Kang W, et al. Membrane protein CD9 is repositioned and released to enhance uterine function. *Laboratory Investigation*. 2018 Nov 6;99(2):200–9. doi: 10.1038/s41374-018-0145-1
48. Korach KS, Lamb JC. Estrogen action in the mouse uterus: differential nuclear localization of estradiol in uterine cell types. *Endocrinology*. 1981 May;108(5):1989–91. doi: 10.1210/endo-108-5-1989
49. Kuang H, Zhang W, Yang L, Aguilar ZP, Xu H. Reproductive organ dysfunction and gene expression after orally administration of ZnO nanoparticles in murine. *Environmental Toxicology*. 2020 Nov 25;36(4):550–61. doi: 10.1002/etc.4511
50. Kyathanahalli C, Marks J, Nye K, Lao B, Albrecht ED, Aberdeen GW, et al. Cross-Species Withdrawal of MCL1 Facilitates Postpartum Uterine Involution in Both the Mouse and Baboon. *Endocrinology*. 2013 Dec 1;154(12):4873–84. doi: 10.1210/en.2013-1325
51. Li Q, Wang J, Armant DR, Bagchi MK, Bagchi IC. Calcitonin Down-regulates E-cadherin Expression in Rodent Uterine Epithelium during Implantation. *Journal of Biological Chemistry*. 2002 Sep 16;277(48):46447–55. doi: 10.1074/jbc.m203555200
52. Li R, Wu S-P, Zhou L, Nicol B, Lydon JP, Yao HH-C, et al. Increased FOXL2 expression alters uterine structures and functions. *Biology of Reproduction*. 2020 Aug 25;103(5):951–65. doi: 10.1093/biolre/iaaa143
53. Lopez EW, Vue Z, Broaddus RR, Behringer RR, Gladden AB. The ERM family member Merlin is required for endometrial gland morphogenesis. *Developmental Biology*. 2018 Oct;442(2):301–14. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.08.006
54. McLaren JF. Infertility Evaluation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2012 Dec;39(4):453–63. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.001
55. Mehta FF, Son J, Hewitt SC, Jang E, Lydon JP, Korach KS, et al. Distinct functions and regulation of epithelial progesterone receptor in the mouse cervix, vagina, and uterus. *Oncotarget*. 2016 Mar 17;7(14):17455–67. doi: 10.18632/oncotarget.8159
56. Mendoza-Rodríguez CA, Merchant-Larios H, Segura-Valdez M de L, Moreno-Mendoza N, Cruz ME, Arteaga-López P, et al. Expression of p53 in luminal and glandular epithelium during the growth and regression of rat uterus during the estrous cycle. *Molecular Reproduction and Development*. 2002 Feb 21;61(4):445–52. doi: 10.1002/mrd.10114
57. Miska-Schramm A, Kruczek M, Kapusta J. Effect of copper exposure on reproductive ability in the bank vole (*Myodes glareolus*). *Ecotoxicology*. 2014

- Aug 7;23(8):1546–54. doi: 10.1007/s10646-014-1295-6
58. Miska-Schramm A, Kapusta J, Kruczek M. The Effect of Aluminum Exposure on Reproductive Ability in the Bank Vole (*Myodes glareolus*). *Biological Trace Element Research*. 2016 Sep 29;177(1):97–106. doi: 10.1007/s12011-016-0848-3
59. Muhammad SI, Ismail M, Mahmud RB, Salisu AM, Zakaria ZA. Germinated brown rice and its bioactives modulate the activity of uterine cells in oophorectomised rats as evidenced by gross cytohistological and immunohistochemical changes. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013 Jul 30;13(1):198. doi: 10.1186/1472-6882-13-198
60. Mustafa FE-ZA, Elhanbaly R. Distribution of estrogen receptor in the rabbit cervix during pregnancy with special reference to stromal elements: an immunohistochemical study. *Scientific Reports*. 2020 Aug 12;10(1):13655. doi: 10.1038/s41598-020-70323-4
61. Negro-Vilar A. Stress and Other Environmental Factors Affecting Fertility in Men and Women: Overview. *Environmental Health Perspectives*. 1993 Jul;101(2):59–64. doi: 10.2307/3431377
62. Noël A, Hansen S, Zaman A, Perveen Z, Pinkston R, Hossain E, et al. In utero exposures to electronic-cigarette aerosols impair the Wnt signaling during mouse lung development. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020 Apr 1;318(4):L705–22. doi: 10.1152/ajplung.00408.2019
63. Pourlis AF. Reproductive and developmental effects of EMF in vertebrate animal models. *Pathophysiology*. 2009 Aug;16(2-3):179–89. doi: 10.1016/j.pathophys.2009.01.010
64. Rzymiski P, Tomczyk K, Rzymiski P, Poniedziałek B, Opala T, Wilczak M. Impact of heavy metals on the female reproductive system. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* [Internet]. 2015 May 11;22(2):259–64. doi: 10.5604/12321966.1152077
65. Somasundaram D, Manokaran K, Selvanesan B, Bhaskaran R. Impact of di-(2-ethylhexyl) phthalate on the uterus of adult Wistar rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2016 Jul 29;36(6):565–72. doi: 10.1177/0960327116657601
66. Sato T, Fukazawa Y, Kojima H, Enari M, Iguchi T, Ohta Y. Apoptosis cell death during the estrous cycle in the rat uterus and vagina. *J. Morphology*. 2020;281(7):710–24.
67. Singh J, Ambreescha K. Heavy metal: its accumulation in human body and effect on human reproductive system. *Ann. Cur.Res.* 2016; Vol. 1. №1: 4 – 11.
68. Staneva L, Rosenbauer KA. Licht- und Elektronen mikroskopische Untersuchungen am Endometrium der Ratte. 1. Veränderungen des Endometriumepithels während des Zyklus. *Labor - Medizin (Git-Verlag Giebeler)* 7(3): 211–21.
69. Tête N, Durfort M, Rieffel D, Scheiffler R, Sánchez-Chardi A. Histopathology related to cadmium and lead bioaccumulation in chronically exposed wood mice, *Apodemus sylvaticus*, around a former smelter. *Science of The Total Environment*. 2014 May;481:167–77. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.02.029
70. Thompson J, Bannigan J. Cadmium: Toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reproductive Toxicology*. 2008 Apr;25(3):304–15. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.02.001
71. Vue Z, Behringer RR. Epithelial morphogenesis in the perinatal mouse uterus. *Developmental Dynamics*. 2020 Sep 3;249(11):1177–86. doi: 10.1002/dvdy.234
72. Vue Z, Gonzalez G, Stewart CA, Mehra S, Behringer RR. Volumetric imaging of the developing prepubertal mouse uterine epithelium using light sheet microscopy. *Molecular Reproduction and Development*. 2018 May;85(5):397–405. doi: 10.1002/mrd.22973
73. Wang H, Zhao W, Tan P, Liu J, Zhao J, Zhou B. The MMP-9/TIMP-1 System is Involved in Fluoride-Induced Reproductive Dysfunctions in Female Mice. *Biological Trace Element Research*. 2017 Jan 7;178(2):253–60. doi: 10.1007/s12011-016-0929-3
74. Zhang S, Sun Y, Jiang D, Chen T, Liu R, Li X, et al. Construction and Optimization of an Endometrial Injury Model in Mice by Transcervical Ethanol Perfusion. *Reproductive Sciences*. 2020 Sep 16;28(3):693–702. doi: 10.1007/s43032-020-00296-2

Информация об авторах

✉ Шевлюк Николай Николаевич – д-р. биол. наук, профессор, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета. Ул. Советская, 6, Оренбург, 460000; k_histology@orgma.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>
Блинова Елена Владиславовна – канд. биол. наук, доцент; k_histology@orgma.ru

Information about the authors

✉ Nikolai N. Shevlyuk – Doct. Biol. Sci., Prof, professor of histology, cytology and embryology department of the Orenburg State Medical University. Ul. Sovetskaya, 6, Orenburg, 460000; k_histology@orgma.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>
Elena V. Blinova – Cand. Biol. Sci., Assoc. Prof.; k_histology@orgma.ru

Статья поступила в редакцию 1.06.2022; одобрена после рецензирования 4.07.2022; принята к публикации 11.08.2022.
The article was submitted 1.06.2022; approved after reviewing 4.07.2022; accepted for publication 11.08.2022.