

---

---

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

---

---

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МАТКИ КРЫС В РАЗНЫЕ ФАЗЫ  
ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА

© 2025 г. С. А. Руткевич<sup>1,2,\*</sup>, П. Г. Пигуль<sup>1</sup>, Ю. Д. Пониматько<sup>1</sup>, В. Б. Казакевич<sup>1,2</sup>,  
И. А. Верес<sup>2</sup>, А. В. Сидоров<sup>1</sup>, А. Г. Чумак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

\*E-mail: rutkevitch@inbox.ru

Поступила в редакцию 15.10.2024 г.

После доработки 08.11.2024 г.

Принята к публикации 11.11.2024 г.

В острых, проведенных под уретановым наркозом опытах на половозрелых небеременных самках крыс ( $n = 36$ ) изучен паттерн электрической активности матки в разные фазы эстрального цикла, определяемые по цитологической картине окрашенных красителем Романовского вагинальных мазков. Регистрацию электрогистерограмм проводили при помощи прижимных биполярных электродов (отведение от средней трети левого рога матки). Повышение возбудимости и проводимости гладких миоцитов матки приходится на периоды проэструса, эструса и метэструса, а их угнетение наблюдается в диэструсе. Максимальная по сравнению с диэструсом амплитуда моторных потенциалов была выявлена на стадии про- ( $174 \pm 17$  мкВ) и метэструса ( $202 \pm 0$  мкВ), а их частота – на стадиях метэструса [4.4 (4.0; 5.0) Гц] и эструса [4.0 (4.0; 5.0) Гц], в среднем двукратно превышая аналогичные показатели для диэструса ( $86 \pm 9$  мкВ) и 1.9 (1.3; 3.2 Гц). Для стадий проэструса и эструса длительность залпов потенциалов была максимальной [40 (32; 50) с] и [36 (28; 47) с], а периода покоя – минимальной [46 (40; 55)с] и [42 (26; 84) с], что находит свое отражение в высоких значениях коэффициента заполнения периода, равного 0.46 (0.43; 0.50) и 0.45 (0.26; 0.63) соответственно. Аналогичные показатели для стадии диэструса составили 27 (22; 32) и 80 (58; 124) с, 0.27 (0.18; 0.34). Предполагается, что наибольшая возбудимость миомерии и его ритмогенных областей в период метэструса, увеличение скорости проведения возбуждения в миомерии в проэструс и эструс происходит за счет увеличения степени электрической сопряженности составляющих его клеток.

*Ключевые слова:* электрогистерограмма, возбудимость, проводимость, миометрия, половой цикл

DOI: 10.31857/S0869813925020082, EDN: UINBFY

## ВВЕДЕНИЕ

Миометрия составляет примерно 95% всей массы матки и относится к возбудимой ткани, электрогенез которой представляет собой периодически возникающие залпы моторных потенциалов, варьирующихся по амплитуде и частоте в ответ на воздействия со стороны нервной системы и на гормональный уровень [1, 2]. Наибольший

размах электрической и сократительной активности гладкомышечного слоя матки достигается в процессе родовой деятельности, тем не менее матка небеременных особей также отличается постоянной генерацией моторных потенциалов, паттерн которых зависит от фазы цикла [3, 4]. Изучение факторов, определяющих функциональное состояние и сократительную функцию миометрия, продолжает оставаться в фокусе научных исследований на протяжении многих десятилетий [5]. Накоплены многочисленные данные о клеточных механизмах, контролирующих сократимость гладкомышечных клеток, процессах, вовлеченных в увеличение уровня внутриклеточного кальция, роли других ионов и гуморальных факторов в регуляции их возбудимости, изменении типов рецепторов в разные фазы цикла и беременности, активно изучается роль щелевых контактов и интерстициальных клеток, подобных клеткам Кахаля, в формировании электрогенеза матки [6, 7].

Эстральный цикл большинства самок млекопитающих находится под нейрогуморальным контролем гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующей секрецию половых гормонов яичниками (эстрогенов, прогестинов), и у молодых здоровых особей крыс характеризуется четким чередованием стадий: диэструса (48–72 ч), проэструса (12–14 ч), эструса или течки (24–48 ч) и метэструса (6–21 ч), общей длительностью 4–5 суток [8]. Происходящие при этом репродуктивные изменения половых путей самки (слизистой оболочки матки) подробно описаны [9, 10], а клеточный состав вагинальных мазков позволяет легко определить стадию полового цикла. Максимальная продукция эстрогенов приходится на стадию проэструса, а снижение их уровня обуславливает переход от стадии эструса к метэструсу, когда начинается выработка прогестинов клетками желтого тела, определяющих протекание стадии диэструса [8–10]. Быстрые эффекты, связанные с сокращением или расслаблением матки, обусловлены изменением (повышением) содержания внутриклеточного кальция, вызывающего увеличение степени фосфорилирования миозина [11]. Прогестерон, эстрогены, простагландины и окситоцин являются ключевыми регуляторами сокращения матки [12]. Прогестерон способствует устойчивому расслаблению миометрия, реализуя свое действие на уровне рецепторов плазматической мембраны миоцитов, стимуляция которых модифицирует высвобождение кальция из внутриклеточных депо и изменяет уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [3, 13]. Кроме того, прогестерон косвенно ингибирует эстроген-индуцированную экспрессию генов, связанных с образованием рецепторов окситоцина [3, 14]. В свою очередь эстрогены и окситоцин, напротив, усиливают возбудимость и сократимость миометрия за счет активации продукции инозитолтрифосфата и мобилизации  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо [15].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в изучении регуляции сократительной функции миометрия млекопитающих, остаются нерешенные вопросы, связанные с дефицитом знаний об источниках генерации электрической активности матки в разных физиологических состояниях. В исследованиях, посвященных изучению сократительной функции матки млекопитающих и человека, как у небеременных особей, так и во время беременности [16–20], основное внимание авторов электрофизиологических работ сконцентрировано на изменениях электрогенеза, наблюдаемых на стадиях диэструса и эструса [18, 21], в то время как сведения о возбудимости мышечной оболочки матки на стадиях про- и метэструса практически не отражены в научной литературе. Дискуссионным является и вопрос о физиологических перестройках, возникающих в гладких мышцах и, возможно, в центрах автономной нервной системы под влиянием циклических изменений гормонального фона. Стоит также упомянуть и о потенциальной практической востребованности исследований возбудимости и сократимости миометрия в разные фазы эстрального цикла в свете изучения и поиска немедикаментозных способов коррекции повышенного тонуса миометрия, например, с целью облегчения симптомов альгодисменореи у женщины.

Тем самым требуется прояснить, как именно развиваются изменения паттерна электрической активности миометрия, включая амплитудно-временные показатели, характеризующие его возбудимость, в динамике *всего* эстрального цикла. Сказанное выше и предопределило выполнение настоящей работы.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Животные и экспериментальные процедуры*

Эксперименты были выполнены на 36 половозрелых небеременных белых беспородных самках крыс (масса тела 240–260 г), которые содержались в стандартных условиях вивария. Острые опыты осуществляли под уретановым наркозом (1.5–2 г/кг, внутривенно). У животных проводили лапаротомию, кишечные петли извлекали, освобождая доступ к матке. Во избежание подсыхания органы покрывали вазелиновым маслом и пленкой из линейного полиэтилена. Стабильную температуру тела крыс поддерживали, размещая животных на поверхности грелки (37–38 °С). Из опыта крыс выводили введением экстрадозы наркоза.

### *Электрическая активность матки*

Электрогистерографию (ЭГГ) средней трети левого рога матки выполняли с помощью прижимных биполярных хлорсеребряных электродов (межэлектродное расстояние 3 мм). Заземляющий электрод располагали внутривенно на левой стороне тела (ипсилатерально). Кабели отведения подсоединяли ко входам канала для полиграфической регистрации аппаратно-программного комплекса «Нейрон-Спектр-4П» («Нейрософт», Россия). Использовали настройки, предназначенные для записи электромиограммы (полосовой фильтр 0.5–100 Гц). За шум принимали сигнал менее 10 мкВ. Продолжительность записи ЭГГ составляла 30–60 мин. Оценивали амплитуду (максимальную и среднюю) моторных потенциалов, частоту (доминантную и среднюю) потенциалов в залпах, длительность фазы формирования моторных потенциалов (залпа) и фазы электрофизиологического покоя. Рассчитывали коэффициент заполнения периода, определяя его как отношение длительности залпа (burst) к общей длительности периода (залп плюс покой).

### *Цитологические исследования вагинальных мазков*

Для определения стадии эстрального цикла проводили цитологическое исследование мазков, взятых из влагалища крыс (по [9] с модификациями). Забор влагалищного содержимого производили с помощью автоматической пипетки. Наконечник пипетки с 50 мкл физиологического раствора вводили во влагалище наркотизированной крысы на глубину 0.5 см и производили 2–3 повторных движения поршня. Забранный в наконечник материал (содержимое влагалища) наносили на предметное стекло. Высушенный на воздухе и зафиксированный тем самым мазок окрашивали красителем Романовского (азур-эозин) (производство «Анализ Х», Беларусь) в течение 2 мин, смывая его избыток проточной водой. После этого препарат высушивали вновь и рассматривали мазок под малым (объектив × 10) и/или большим (объектив × 40) увеличением микроскопа (Axiostar plus, Carl Zeiss, Германия) в прямой конфигурации, анализируя его клеточный состав. Изображение документировали посредством окулярной камеры UCМOS05100КРА (ToprTek Photonics, КНР) на следующих настройках: разрешение кадра 2592 × 1944 (5.04 Мп), время экспозиции – 200 мс, формат изображения – RGB (\*.tif). Окончательную обработку фотографий (фильтры резкости и холодного света, калибровочные линии) осуществляли в программе ImageJ (НИН, США).

Стадия диэструса была установлена у 12, проэструса – у 6, эструса – у 9 и метэструса – у 9 животных из 36 использованных в работе самок крыс. Электрофизиологические данные по каждому животному были получены при анализе не менее 15 периодов электрической активности.

### *Статистика*

Полученные данные по электрической активности усредняли по каждому животному (опыту), за исключением данных по длительности периода (отдельных его фаз, залпа и покоя). Для оценки нормальности распределения использовали *W*-критерий Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's *W*-test). Параметрическую статистику использовали только в случае соответствия данных нормальному распределению во всех сравниваемых группах (стадиях эстрального цикла). Достоверность различий оценивали с учетом характера распределения данных (нормальное или непараметрическое) при помощи дисперсионного анализа по однофакторной схеме (one-way ANOVA или Kruskal-Wallis ANOVA), а также *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна–Уитни при их общем и попарном сравнении соответственно. Данные представлены в виде среднее  $\pm$  ошибка среднего или медиана (первый; третий квартили) для нормального и непараметрического распределения соответственно. Достоверными считали различия при уровне значимости  $p < 0.05$ . Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

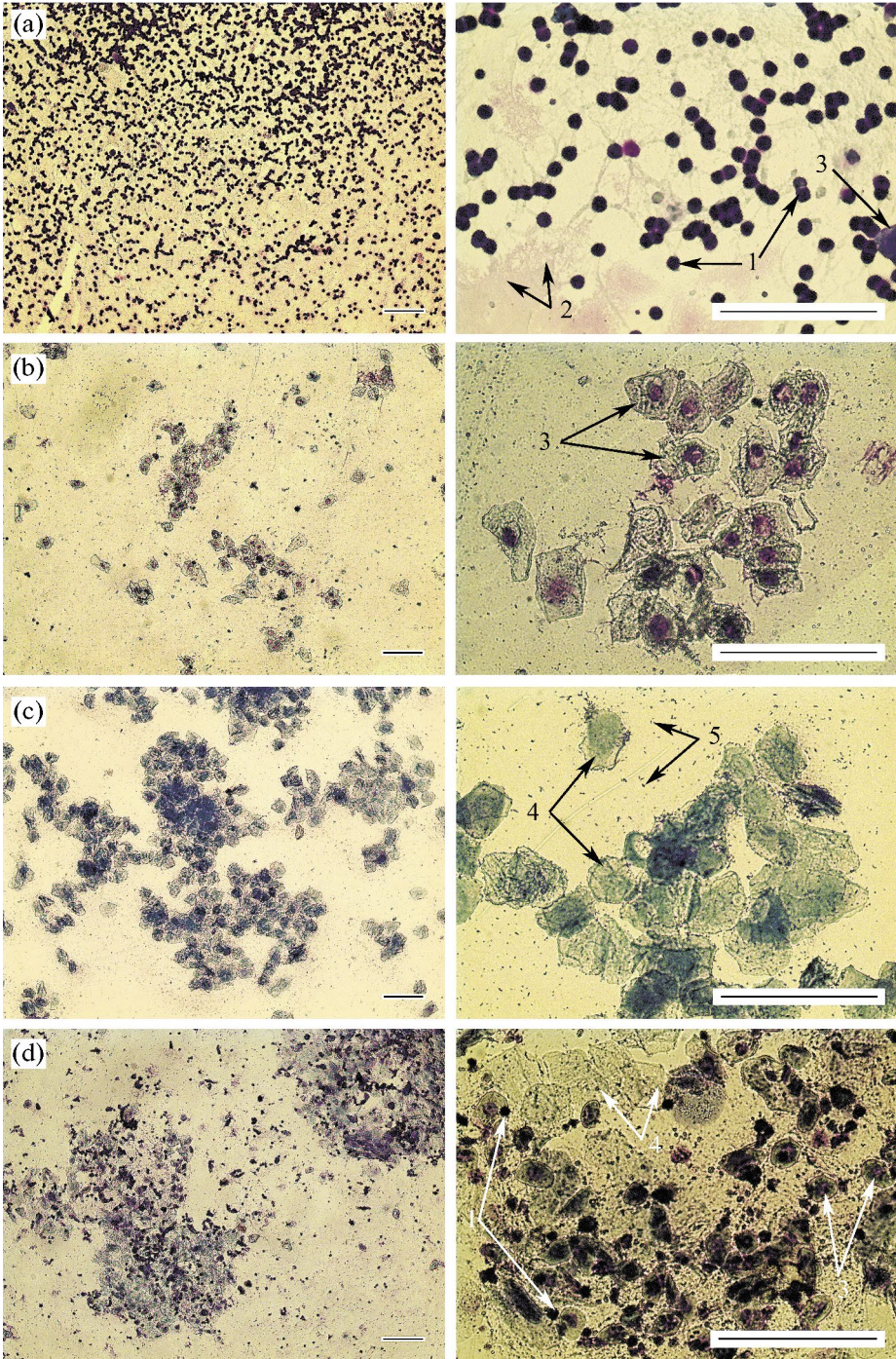
В мазках животных, у которых диагностировали стадию диэструса ( $n = 12$ ), определялись скопления слизи, много лейкоцитов и небольшое количество эпителиоцитов (базальных, а также парабазальных), что свидетельствует о снижении пролиферации клеток эпителия (рис. 1а).

На электрогисторограммах (рис. 2а) в эту стадию цикла регистрировали относительно короткие залпы моторных потенциалов, разделенные продолжительными, максимальными по длительности среди всех стадий цикла, периодами покоя (рис. 3), отдельные случаи которых превышали 20 мин. Как следствие, коэффициент заполнения периода был наименьшим среди всех наблюдаемых, статистически достоверно отличаясь от аналогичного показателя в другие фазы цикла (рис. 4). Амплитудно-частотные показатели ЭГГ (рис. 5, 6) указывали на снижение возбудимости миометрия, что проявлялось в генерации низкоамплитудных колебаний как в отношении средних, так и пиковых их значений. При этом частота моторных потенциалов в залпах (доминантная и средняя) также была минимальной при сравнении с другими стадиями цикла.

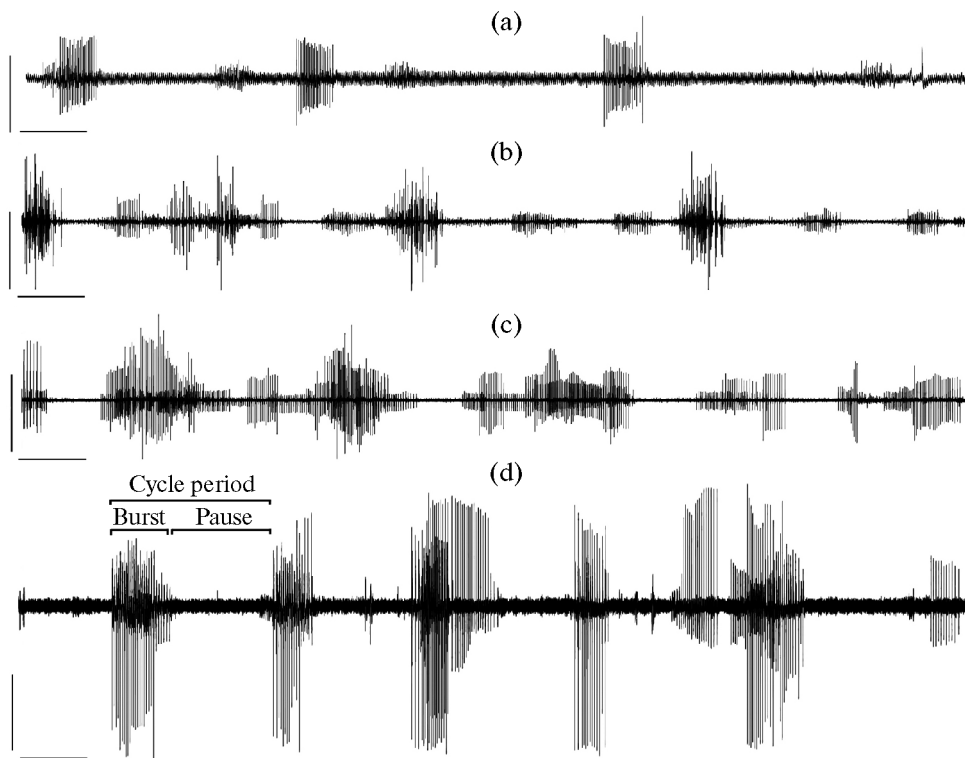
На стадии проэструса ( $n = 6$ ) слизи и лейкоциты в мазках практически отсутствовали, преобладали промежуточные клетки эпителия полигональной формы с крупным ядром (рис. 1б), говорящие о гипертрофии и гиперплазии эпителия слизистой половых путей.

Электрическая активность миометрия на этой стадии отличалась увеличением возбудимости и неритмичным характером формирования залпов осцилляций (рис. 2б). Средняя длительность залпов моторных потенциалов увеличивалась по сравнению со стадией диэструса (в 1.5 раза), в то время как продолжительность периодов покоя, напротив, снижалась (в 1.7 раза), сравниваясь по времени друг с другом (рис. 3). В результате коэффициент заполнения периода достигал своего максимального значения среди всех стадий полового цикла (рис. 4).

Значения максимальной и средней амплитуды моторных потенциалов в залпах были достоверно выше, чем на стадии диэструса, превышая эти показатели в 2.0 и 1.6 раза соответственно (рис. 5). Частота моторных потенциалов в залпах возрастала



**Рис. 1.** Цитологические препараты влагалищных мазков крыс на разных стадиях эстрального цикла: (а) – диэструс, (б) – проэструс, (с) – эструс, (д) – метэструс; 1 – лейкоциты, 2 – слизь, 3 – эпителиальные клетки с ядрами, 4 – ороговевшие безъядерные чешуйки эпителия, 5 – бактериальное загрязнение. Изображение слева – объектив  $\times 10$ , справа – объектив  $\times 40$ . Линия калибровки – 100 мкм.



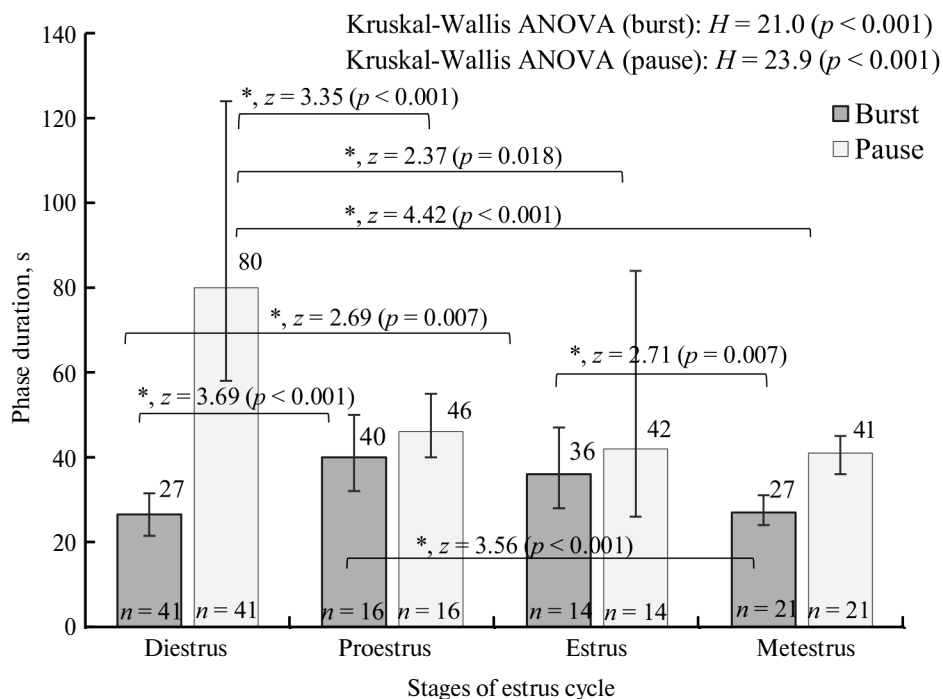
**Рис. 2.** Электрическая активность матки крыс на разных стадиях эстрального цикла: (а) – диэструс, (б) – проэструс, (с) – эструс, (д) – метэструс. На части (д) отмечены фазы залповой активности (burst) и покоя (pause) периода электрической активности (cycle period). Калибровочные линии: по амплитуде – 100 мкВ, по времени – 30 с.

еще сильнее, по сравнению с таковой для диэструса – в 4.0 и 2.4 раза для доминантной и средней частот соответственно (рис. 6).

На стадии эструса ( $n = 9$ ) в мазках определяли большое количество крупных ороговевающих клеток (чешуек) функционального слоя эпителия с изредка встречающимися крупными полигональными клетками с пикнотичным ядром (рис. 1с), присутствовали многочисленные бактериальные клетки.

На этой стадии полового цикла формирование электрической активности, как и в диэструсе, характеризовалось многовариантностью паттернов (рис. 2с). Длительность залпов осцилляций была достоверно выше в сравнении с диэструсом (в 1.3 раза), но не отличалась от таковой для стадии проэструса. Изменения длительности периодов электрофизиологического покоя носили схожий характер – статистически достоверное снижение (в 1.9 раза) по сравнению с диэструсом и неизменность показателя по отношению к проэструсу (рис. 3).

Соответственно, величина коэффициента заполнения периода были сопоставима с таковой для стадии проэструса, существенно (в 1.9 раза) превышая таковую для диэструса (рис. 4). Максимальная амплитуда моторных пиков на стадии эструса достоверно превышала этот показатель в диэструсе (в 1.5 раза), будучи немного пониженной по сравнению с предшествующей стадией проэструса, однако эти различия, как и таковые для средней амплитуды пиков, не носили достоверного характера (рис. 5). На указанной стадии цикла доминантная частота моторных потенциалов в залпах достигала максимального значения среди наблюдаемых, превышая таковую для диэструса в 4.7 раза,



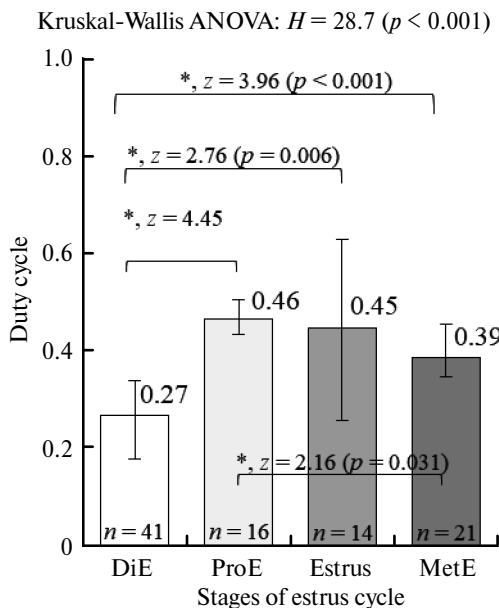
**Рис. 3.** Длительность фаз периодов электрической активности миоэлектрии на разных стадиях эстрального цикла. Указано значение показателя (числа над столбиком) и количество проанализированных периодов электрической активности ( $n$ ). Данные в виде медиана  $\pm$  интерквартильный размах. Приведено значение  $F$ -критерия и уровня значимости ( $p$ ) дисперсионного анализа по однофакторной схеме (Kruskal-Wallis ANOVA) для всего ряда данных. Для статистически достоверных различий (\*) между парами данных указано значение  $z$ -критерия Манна-Уитни и уровня значимости  $p$ .

но не отличаясь от этого показателя для проэструса. Аналогичным отмеченному было и поведение средней частоты потенциалов залпа (рис. 6).

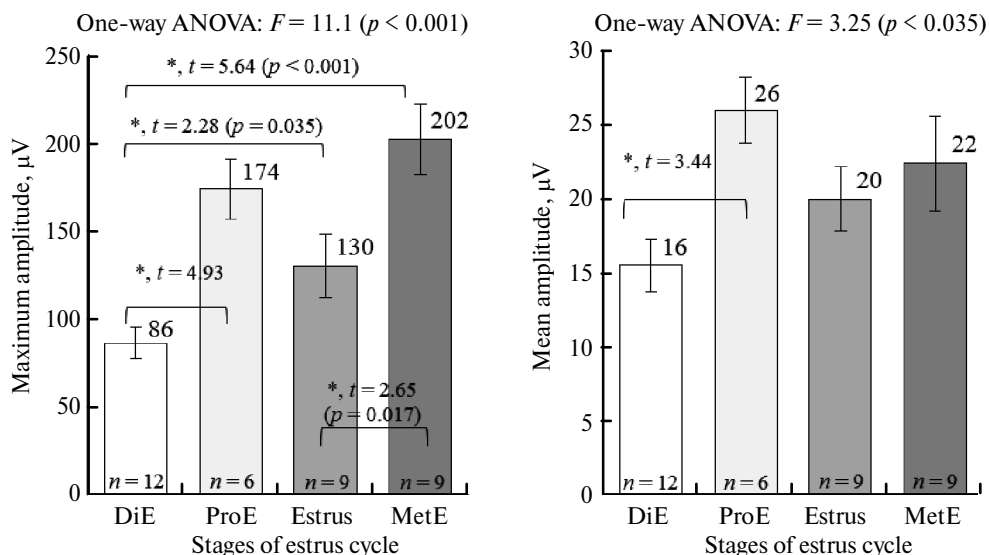
На стадии метэструса ( $n = 9$ ) в мазках было много лейкоцитов, бактерий и парабазальных клеток, также присутствовали чешуйки и небольшое количество базальных клеток (рис. 1d), указывающих на отторжение клеток базального слоя слизистой оболочки.

Электрическая активность миоэлектрии на стадии метэструса у подавляющего большинства особей развивалась в виде повторяющихся залпов осцилляций (рис. 2d), длительность которых, как и периодов электрофизиологического покоя, была относительно постоянной в сравнении с предыдущими фазами полового цикла. При этом длительность залпа уменьшалась в 1.5 раза по сравнению со стадиями проэструса и эструса, сравниваясь с таковой для диэструса, чего нельзя было сказать о длительности периода покоя, оставшейся неизменной (рис. 3). Как следствие, отмечалось незначительное падение коэффициента заполнения периода (в 1.2 раза) по сравнению с проэструсом, однако значение этого показателя все равно было существенно выше (в 1.4 раза) такового для стадии диэструса (рис. 4).

Максимальная амплитуда моторных потенциалов достигает наивысшего значения, превышая таковую для диэструса в 2.3, а для эструса – в 1.6 раза соответственно, будучи статистически неотличимой от этой величины на стадии проэструса. Различия в средней амплитуде потенциалов залпа были существенно менее выражены (рис. 5).

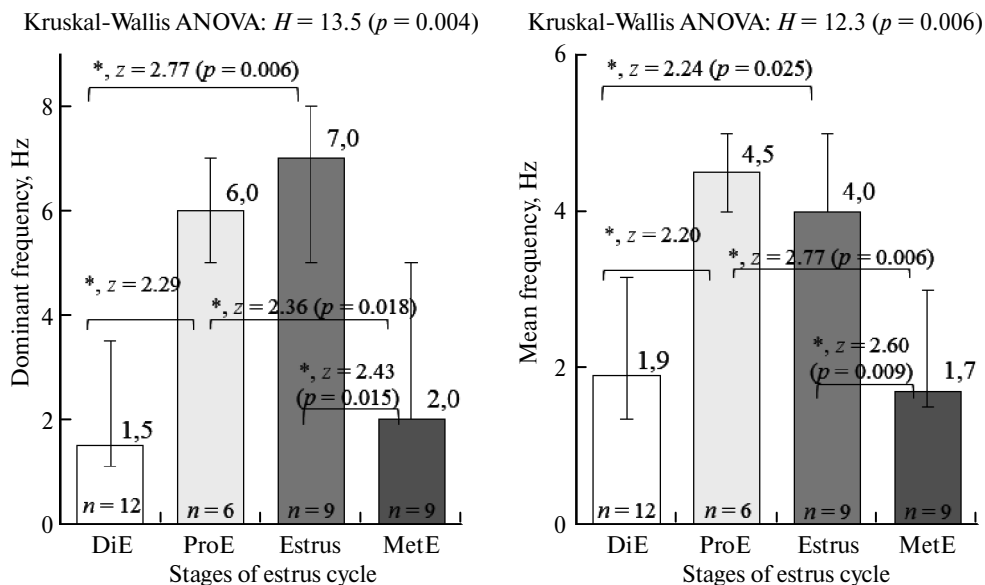


**Рис. 4.** Коэффициенты заполнения периодов электрической активности миометрия на разных стадиях эстрального цикла: DiE – диэструс, ProE – проэструс, Estrus – эструс, MetE – метэструс. Остальные обозначения те же, что и на рис. 3.



**Рис. 5.** Амплитудные характеристики электрической активности миометрия на разных стадиях эстрального цикла: (а) – максимальная амплитуда, (б) – средняя амплитуда; DiE – диэструс, ProE – проэструс, Estrus – эструс, MetE – метэструс. Указано значение показателя (числа над столбиком) и количество исследованных животных ( $n$ ). Данные в виде среднего  $\pm$  ошибка среднего. Приведено значение  $F$ -критерия и уровня значимости ( $p$ ) дисперсионного анализа по однофакторной схеме (one-way ANOVA) для всего ряда данных. Для статистически достоверных различий (\*) между парами данных указано значение  $t$ -критерия Стьюдента и уровня значимости  $p$ .





**Рис. 6.** Частотные характеристики электрической активности миометрия на разных стадиях эстрального цикла: (а) – доминантная частота, (б) – средняя частота; DiE – диэструс, ProE – проэструс, Estrus – эструс, MetE – метэструс. Указаны значение показателя (числа над столбиком) и количество исследованных животных ( $n$ ). Данные в виде медиана  $\pm$  интерквартильный размах. Приведено значение  $F$ -критерия и уровня значимости ( $p$ ) дисперсионного анализа по однофакторной схеме (Kruskal–Wallis ANOVA) для всего ряда данных. Для статистически достоверных различий (\*) между парами данных указано значение  $z$ -критерия Манна–Уитни и уровня значимости  $p$ .

Частота осцилляций залпа (доминантная и средняя) статистически достоверно не отличалась от аналогичных показателей для стадии диэструса, что означает существенное ее снижение по сравнению с эструсом – в 3.5 и 2.4 раза для доминантной и средней частот соответственно (рис. 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные литературы свидетельствуют о том, что у большинства млекопитающих возбуждение и сократительная активность миометрия инициируется пейсмейкерным центром репродуктивного тракта, расположенного в области перешейка яйцевода и овариального конца рога матки [22]. Источником такого ритма являются клетки, подобные интерстициальным клеткам Кахалы, передающие возбуждение к соседним миоцитам, организованным в синцитий [18, 23, 24]. Частота, амплитуда и продолжительность сократительных волн зависит от количества одновременно возбужденных клеток в пейсмейкерных зонах [18].

Электрическая активность гладких мышц матки, согласно данным [6], состоит из двух компонентов: высокочастотной активности, представленной залпами моторных потенциалов, и низкочастотной «медленной волны», возникающей одновременно с ними. В нашем исследовании регистрация и анализ медленноволновой электрической активности не проводились (полосовой фильтр 0.5–100 Гц), поскольку основное внимание было сосредоточено на характеристиках высокочастотного компонента, в наибольшей степени характеризующего сократительную способность миометрия.

Согласно данным [18, 21], электромиограмма матки на стадии эструса характеризуется достоверно более высокими значениями амплитуды потенциалов залпа, на фоне меньшей длительности залпа, по сравнению с диэструсом. Первое из этих положений находит подтверждение в полученных нами результатах (на стадии эструса амплитуда потенциалов выше, чем в диэструс), в то время как длительность моторных пиков (залпа) в наших опытах была выше в период течки (эструса), а не в диэструс. Можно предположить, что полученные расхождения в значениях длительности залпов высокочастотной электрической активности связаны с относительно большой длительностью диэструса (до 3 суток) и неодинаковым соотношением половых гормонов, простагландинов, NO и других потенциальных регуляторов в начале, середине и конце этой стадии [14].

В диэструс, по сравнению с другими стадиями эстрального цикла, возбудимость миоцитов мала, что отражают наименьшие величины амплитуды и частоты моторных пиков, а о низкой лабильности пейсмейкерных элементов миометрия свидетельствует наибольшая длительность периодов покоя между залпами электрической активности и, косвенно, высокая дисперсия этого показателя. С этих позиций увеличение амплитуды и частоты моторных потенциалов на стадиях проэструса и эструса, по сравнению с диэструсом, отражает увеличение возбудимости гладкомышечных клеток. Выраженная ритмика моторных потенциалов (постоянство длительности залпов и периодов покоя) в сочетании с более высокой амплитудой импульсов указывает на наибольшую возбудимость гладкомышечных клеток и клеток пейсмейкерных областей именно на стадии метэструса. При этом увеличение амплитуды моторных потенциалов в проэструс, эструс и метэструс в сочетании с ростом частоты может указывать на высокую степень синхронизации возбудимости гладкомышечного синцития матки на этих стадиях полового цикла, как это было отмечено в отношении миометрия лабораторных животных при одновременной регистрации в острых опытах механо- и электрогистерограммы [22].

Амплитудно-временные показатели электрогистерограммы, как и длительность залпов моторных потенциалов, отражают количество вовлекаемых в процесс возбуждения клеток миометрия, а также время распространения волны возбуждения через участки щелевых контактов, предшествуя формированию сократительной активности органа, определяя тем самым ее интенсивность и продолжительность [14, 19, 21, 23]. В частности, рассматривая вопрос об изменении проводимости гладкомышечного синцития у беременных и небеременных крыс, авторы приведенных публикаций отмечают, что увеличение продолжительности электрофизиологического покоя коррелирует с уменьшением числа щелевых контактов в начале и середине гестации, а к родам, когда электрическая и сократительная активность матки достигает своих максимальных значений, наблюдается увеличение плотности соединений такого типа.

С другой стороны, частота моторных потенциалов в каждом из залпов является прямым показателем скорости процессов деполяризации–реполяризации в клетках миометрия, которые регулируются главным образом входящими потоками  $Ca^{2+}$  [14]. Изменение проницаемости мембраны для  $Ca^{2+}$  приводят к модификации потенциала действия, что в свою очередь влияет на мобилизацию  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо и сократимость клеток [3]. Частота осцилляций в залпе и синхронность сокращения гладкомышечных клеток коррелирует с увеличением плотности щелевых контактов (gap junctions) между миоцитами матки, в то время как прогестерон предотвращает, а эстрогены и простагландины способствуют образованию контактов такого типа [4].

Изменение внутриклеточного кальциевого гомеостаза, а также колебания концентрации цАМФ, наблюдаемое под влиянием прогестерона и других половых гормонов, может приводить к модификации проводимости белков щелевых контактов, чувствительность которых к уровню  $Ca^{2+}$  и цАМФ в цитоплазме хорошо известна [3, 14, 25]. Гормоны, уровень которых изменяется в течение всего эстрального цикла [8–10], стимулируют сократительную функцию матки и вызывают увеличение возбудимости ее миоцитов, что приводит к росту амплитудно-временных показателей

электрогистерограммы [26, 27]. Согласно данным тех же авторов, увеличение частоты моторных пиков и длительности залпов моторных потенциалов свидетельствуют об увеличении скорости проведения возбуждения по гладкомышечному синцитию.

Значимым фактором для регуляции возбудимости и сократительной функции матки представляется молекула монооксида азота (NO), обладающая выраженным действием в отношении соединений электротонического типа (gap junctions) [4, 28]. В миометрии присутствуют все 3 вида NO-синтаз, обнаруживаемых в гладких миоцитах, клетках, подобных интерстициальным клеткам Кахала, интрамуральных нервных волокнах, причем их экспрессия неодинакова в разные фазы цикла [4, 14, 29, 30]. Тем не менее гипотеза о регуляторной роли монооксида азота в отношении эндогенного ритма матки нуждается в экспериментальном подтверждении.

Таким образом, результаты электрофизиологического исследования свидетельствуют о повышении возбудимости и проводимости гладких миоцитов матки на протяжении периодов проэструса, эструса и метэструса и их угнетении в диэструс. Наибольшая возбудимость миометрия и его ритмогенных областей приходится на период метэструса, в то время как увеличение скорости проведения возбуждения в миометрии отмечалось в проэструс и эструс, предположительно за счет возрастания степени электрической сопряженности составляющих его клеток.

#### ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы, планирование эксперимента и финансирование работ (Ч. А. Г., В. И. А.), электрофизиологические данные (Р. С. А., П. П. Г., П. Ю. Д.), цитологические данные (П. П. Г., Р. С. А., С. А. В., К. В. Б.), статистическая обработка данных (Р. С. А., С. А. В.), обсуждение полученных данных (все авторы), написание и редактирование рукописи (Р. С. А., С. А. В.).

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина» (задание № 3.49).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Работа выполнена с учетом требований закона Республики Беларусь № 361-З от 01.04.2024 г. «Об ответственном обращении с животными».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы настоящей работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wray S, Prendergast C (2019) The myometrium: from excitation to contractions and labour. *Adv Exp Med Biol* 1124: 233–263.  
[https://doi.org/10.1007/978-981-13-5895-1\\_10](https://doi.org/10.1007/978-981-13-5895-1_10)
2. Aguilar HN, Mitchell BF (2010) Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update* 16: 725–744.  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmq016>
3. Wray S, Arrowsmith S (2021) Uterine excitability and ion channels and their changes with gestation and hormonal environment. *Annu Rev Physiol* 83: 331–357.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-032420-035509>

4. *Чертюк ВМ, Храмова ИА, Коцюба АЕ* (2020) Газотрансмиттеры в регуляции функций внутриорганных кровеносных сосудов матки. *Морфология* 157: 98–111 [*Chertok VM, Khramova IA, Kotsyuba AE* (2020) Gasotransmitters in the regulation of the functions of the intraorganic blood vessels of the uterus. *Morphology* 157: 98–111. (In Russ)]. <https://doi.org/10.34922/AE.2020.157.1.015>
5. *Arrowsmith S, Kendrick A, Hanley JA, Noble K, Wray S* (2014) Myometrial physiology – time to translate? *Exp Physiol* 99: 495–502. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.076216>
6. *Garrett AS, Roesler MW, Athavale ON, Du P, Means SA, Clark AR, Cheng LK* (2024) Multichannel mapping of in vivo rat uterine myometrium exhibits both high and low frequency electrical activity in non-pregnancy. *Sci Rep* 14: 7316. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57734-3>
7. *Hutchings G, Williams O, Cretoiu D, Ciontea SM* (2009) Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. *J Cell Mol Med* 13: 4268–4282. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00894>
8. *Smith CC, Cizza G, Gomez M, Greibler C, Gold PW, Sternberg EM* (1994) The estrous cycle and pituitary-ovarian function in Lewis and Fischer rats. *Neuroimmunomodulation* 1: 231–235. <https://doi.org/10.1159/000097170>
9. *Cora MC, Kooistra L, Travlos G* (2015) Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicol Pathol* 43: 776–793. <https://doi.org/10.1177/0192623315570339>
10. *Goldman JM, Murr AS, Cooper RL* (2007) The rodent estrous cycle: characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 80: 84–97. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20106>
11. *Wray S, Jones K, Kupittayanant S, Li Y, Matthew A, Monir-Bishty E, Noble K, Pierce SJ, Quenby S, Shmygol AV* (2003) Calcium signaling and uterine contractility. *J Soc Gynecol Invest* 10: 252–264. [https://doi.org/10.1016/s1071-5576\(03\)00089-3](https://doi.org/10.1016/s1071-5576(03)00089-3)
12. *Malik M, Roh M, England SK* (2021) Uterine contractions in rodent models and humans. *Acta Physiol* 231: e13607. <https://doi.org/10.1111/apha.13607>
13. *Кареева ЕН, Булгакова ВА, Гуторова ДС, Олейникова ОМ, Кононова ИН, Горбунов АА, Бреусенко ВГ, Фисенко ВП* (2020) Мембранный рецептор прогестерона PGRMC1 – потенциальная мишень лекарственных средств. *Экспер клин фармакол* 83(6): 19–29 [*Kareva EN, Bulgakova VA, Gutorova DS, Olejnikova OM, Kononova IN, Gorbunov AA, Breusenko VG, Fisenko VP* (2020) The membrane-bound progesterone receptor PGRMC1 is a potential drug target. *Exp Clin Pharmacol* 83(6): 19–29. (In Russ)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-6-19-29>
14. *Кузьминых ТУ, Борисова ВЮ, Николаенков ИП, Козонов ГР, Тolibова ГХ* (2019) Роль биологически активных молекул в развитии сократительной деятельности матки. *Журн акушер и женск болезн* 68: 21–27 [*Kuz'minyh TU, Borisova VYu, Nikolaenkov IP, Kozonov GR, Tolibova GH* (2019) The role of biologically active molecules in the development of uterine contractile activity]. *J Obstetrics Female Diseases* 68: 21–27. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD68121-27>
15. *Arthur P, Taggart MJ, Mitchell BF* (2007) Oxytocin and parturition: A role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? *Front Biosci* 12: 619–633. <https://doi.org/10.2741/2087>
16. *Domino M, Pawlinski B, Gajewski Z* (2017) Biomathematical pattern of EMG signal propagation in smooth muscle of the non-pregnant porcine uterus. *PLoS One* 12: e0173452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173452>
17. *Zhang Y, Qian J, Zaltzhender O, Bshara M, Jaffa AJ, Grisaru D, Duan E, Elad D* (2019) Analysis of in vivo uterine peristalsis in the non-pregnant female mouse. *Interface Focus* 9: 20180082. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2018.0082>
18. *Domino M, Pawlinski B, Gajewska M, Jasinski T, Sady M, Gajewski Z* (2018) Uterine EMG activity in the non-pregnant sow during estrous cycle. *BMC Vet Res* 14: 176. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1495-z>
19. *Young RC* (2007) Myocytes, myometrium, and uterine contractions. *Ann N Y Acad Sci* 1101: 72–84. <https://doi.org/10.1196/annals.1389.038>
20. *Wray S, Noble K* (2008) Sex hormones and excitation-contraction coupling in the uterus: The effects of oestrous and hormones. *J Neuroendocrinol* 20: 451–461. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01665.x>

21. *Толибова ГХ, Константинова НН* (2007) Экспериментальные исследования сократительной активности матки. Журн акушер и женск болезн 56(3): 134–143 [*Tolibova GX, Konstantinova NN* (2007) Experimental studies of uterine contractile activity. J Obstetrics Female Diseases 56(3): 134–143. (In Russ)].
22. *Young RC* (2018) The uterine pacemaker of labor. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 52: 68–87. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.002>
23. *Maul H, Maner WL, Saade GR, Garfield RE* (2003) The physiology of uterine contractions. Clin Perinatol 30: 665–676. [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(03\)00105-2](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(03)00105-2)
24. *Rabotti C, Mischi M* (2015) Propagation of electrical activity in uterine muscle during pregnancy: a review. Acta Physiol 213: 406–416. <https://doi.org/10.1111/apha.12424>
25. *Sidorov AV, Kazakevich VB, Moroz LL* (1999) Nitric oxide selectively enhances cAMP levels and electrical coupling between identified RPaD2/VD1 neurons in the CNS of *Lymnaea stagnalis* (L.). Acta Biol Hung 50: 229–233. <https://doi.org/10.1007/BF03543044>
26. *Kazaryan KV, Piliposyan TA, Unanyan NG, Mkrtchyan EK* (2017) The role of the ovarian horn locus in regulation of spontaneous electric activity of myometrial rhythmogenic areas. J Evol Biochem Phys 53: 414–422. <https://doi.org/10.1134/S0022093017050076>
27. *Казарян КВ, Унанян НГ, Пилипосян ТА* (2016) Синхронизация электрической активности ритмогенных областей миометрия при воздействии окситоцина. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 102(3): 317–329. [*Kazaryan KV, Unanyan NG, Piliposyan TA* (2016) Synchronization of electrical activity of rhythmogenic areas of the myometrium under the influence of oxytocin. Russ J Physiol 102(3): 317–329. (In Russ)].
28. *Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, Izumi H* (1995) Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. Semin Perinatol 19: 41–51. [https://doi.org/10.1016/s0146-0005\(95\)80046-8](https://doi.org/10.1016/s0146-0005(95)80046-8)
29. *Rengarajan A, Mauro AK, Boeldt DS* (2020) Maternal disease and gasotransmitters. Nitric Oxide 96: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.01.001>
30. *Bao S, Rai J, Schreiber J* (2002) Expression of nitric oxide synthase isoforms in human pregnant myometrium at term. J Soc Gynecol Invest 9: 351–356. <https://doi.org/10.1177/107155760200900605>

**Electrical Activity of the Uterus in Rats at Different Stages of the Estrous Cycle****S. A. Rutkevich<sup>a, b, \*</sup>, P. G. Pihul<sup>a</sup>, Y. D. Panimatska<sup>a</sup>, V. B. Kazakevich<sup>a, b</sup>, I. A. Veres<sup>b</sup>,  
A. V. Sidorov<sup>a</sup>, and A. G. Chumak<sup>a</sup>**<sup>a</sup>*Belarusian State University, Minsk, Belarus*<sup>b</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*<sup>\*</sup>*E-mail: rutkevitch@inbox.ru*

Experiments were performed under urethane anesthesia on sexually mature non-pregnant female rats ( $n = 36$ ). Pattern of electrical activity of the uterus in different phases of the estrous cycle, determined by the vaginal cytology (staining by Romanovsky dye), was studied. Electrohysterograms from the middle third of the left horn of the uterus were recorded using pressure bipolar electrodes. Increased excitability and conductivity of the uterus smooth myocytes occur during the stages of proestrus, estrus and metestrus, and their suppression is observed in diestrus. The maximum amplitude of motor potentials, compared to diestrus, was detected at the pro- ( $174 \pm 17 \mu\text{V}$ ) and metestrus ( $202 \pm 20 \mu\text{V}$ ) stages, while their mean frequency was high at the metestrus [ $4.4$  ( $4.0$ ;  $5.0$ ) Hz] and estrus [ $4.0$  ( $4.0$ ;  $5.0$ ) Hz], exceeding those indicators for diestrus ( $86 \pm 9 \mu\text{V}$  and  $1.9$  ( $1.3$ ;  $3.2$ ) Hz approximately twice. Burst phase duration [ $40$  ( $32$ ;  $50$ ) and  $36$  ( $28$ ;  $47$ ) s] of uterus periodic electrical activity had its maximum while rest period had its minimum [ $46$  ( $40$ ;  $55$ ) and  $42$  ( $26$ ;  $84$ ) s] at proestrus and estrus stages which is also reflected in the high values of duty cycle –  $0.46$  ( $0.43$ ;  $0.50$ ) and  $0.45$  ( $0.26$ ;  $0.63$ ), respectively. Similar indicators for the diestrus stage were  $27$  ( $22$ ;  $32$ ) and  $80$  ( $58$ ;  $124$ ) s,  $0.27$  ( $0.18$ ;  $0.34$ ). It is assumed that the highest excitability of the myometrium and its rhythmogenic areas during the metestrus stage, an increase in myometrium's excitation conduction rate during proestrus and estrus, are due to an increase of electrical coupling between uterus smooth muscle cells.

*Keywords:* electrohysterogram, excitability, conductivity, myometrium, estrous cycle