

Вплив глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність і базальний тонус міометрія матки щурів за умов ендотоксемії

В.Р. Струтинський¹, О.І. Дячук², Р.І. Янчій¹

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;

²Івано-Франківський національний медичний університет; e-mail: strutvlad@gmail.com

Поширений у природному середовищі ендотоксин ліпополісахарид може спричиняти системну ендотоксемію та погіршувати репродуктивну здатність тварин. Він індукує окисний стрес, змінює експресію білків і рецепторів, а також метаболічні шляхи у матці, що ускладнює її функцію. Метою роботи було дослідження впливу екзогенного глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність та базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки щурів з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією. Досліди проводили на ізольованих, перфузованих при 37°C оксигенованим розчином Кребса, повздожних смужках рогів матки статевозрілих самиць щурів лінії Вістар. Усі тестування здійснювали в ізометричному режимі при початковій заданій напруженості 3 мН. Тварин розподілили на три групи: 1-ша – контрольна, 2-га – щури, яким вводили ліпополісахарид, 3-тя – щури, яким вводили ендотоксин і глутатіон. Ендотоксемію відтворювали внутрішньоочеревинною ін'єкцією ліпополісахариду у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту. Глутатіон вводили внутрішньоочеревинно у дозі 52 мг/кг двічі протягом доби перед експериментом. Окситоцин додавали в перфузійний розчин у концентрації 0,1–100 нмоль/л. Він дозозалежно збільшував амплітуду скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів з максимальним ефектом 26,5%. При концентрації 100 нмоль/л збільшувався базальний тонус та частота скорочень смужок міометрія на 6,5 та 66,8% відповідно. При ендотоксемії значно посилюлася скоротлива активність смужок міометрія у відповідь на дію окситоцину. При тій самій концентрації окситоцину, амплітуда скорочень та базальний тонус порівняно з контрольною групою зросли в 3,1 та 2,3 рази відповідно, а частота скорочень на 71% порівняно з вихідним рівнем. Введення тваринам глутатіону значно зменшувало вплив ліпополісахариду на окситоциніндуковані зміни скоротливої активності міометрія матки. Амплітуда скорочень, базальний тонус і частота скорочень у цих щурів були близькими до контрольних значень. Таким чином, при ендотоксемії, спричиненій ліпополісахаридом, значно збільшувалися амплітуда окситоциніндукованого скорочення і базальний тонус смужок матки, що запобігалось введенням тваринам глутатіону. Це свідчить про можливе застосування антиоксиданта глутатіону при ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин.

Ключові слова: міометрій матки; скоротлива активність; ліпополісахарид; окситоцин; ендотоксемія.

ВСТУП

Ліпополісахарид є основним компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, який вивільняється внаслідок їх загибелі. Він є потужним ендотоксином, що поширений у природному середовищі, може призводити до системного запалення та значно пригнічувати репродуктивну здатність

тварин [1]. При потраплянні в кровообіг ліпополісахарид розпізнається рецепторами вродженого імунітету (TLR4), що запускає запальну відповідь. Ендотоксемія, спричинена дією ліпополісахариду, є складною проблемою для репродуктивного здоров'я, впливаючи на різні фізіологічні процеси в матці. Зокрема, вона здатна стимулювати

запальну реакцію, яка характеризується індукцією цитокінів і хемокинів, та призводити до інфільтрації лейкоцитів у тканини матки та плаценти, що супроводжувалося передчасними пологамі та проблемами імплантації [1, 2]. Слід зазначити, що ліпополісахарид впливає на сигнальні шляхи, експресію білків та рецепторів у матці, а також індукує окисний стрес, який призводить до різноманітних фізіологічних реакцій, котрі впливають на репродуктивну функцію [1, 3]. При експериментальній ендотоксемії сигнальний шлях ядерного транскрипційного фактора NF- κ B активувався через вісь PI3K-Akt-NF- κ B, що підтримувало нормальну секрецію захисних глікозаміногліканів під час середнього та пізнього термінів вагітності [1]. Зменшення експресії важливих для підтримання цілісності ендометрія білків оклюдину та E-кадгерину при ліпополісахаридіндукованій ендотоксемії призводило до стоншення слизового шару і зниження виживаності ембріонів на ранніх термінах вагітності [1]. Ліпополісахарид зменшував експресію важливої для імплантації ембріона матричної металопротеїнази 2 (MMP2) та експресію рецепторів прогестерону в критичні для імплантації періоди [4, 5]. Це призводило до зниження репродуктивної здатності, погіршуючи функцію яєчників, а також порушуючи процеси фолікулогенезу та овуляції [4, 5].

Відомо, що при ендотоксемії запальна реакція викликає зміну скоротувальної здатності міометрія, впливає на функціонування матки та її реакцію на дію гормонів [6]. Запальні процеси можуть збільшувати чутливість міометрія матки до окситоцину, який відіграє вирішальну роль у стимулюванні її скорочень під час пологів [6]. Ця чутливість залежить від різних факторів, включаючи експресію рецепторів, гормональні взаємодії та фізіологічний стан органа. Наприклад, ендотоксини впливали на продукцію різних медіаторів, зокрема, ейкозаноїдів, які взаємодіяли з клітинами

міометрія, а також на його функцію та чутливість до окситоцину [7, 8]. Індуковане ліпополісахаридом системне запалення модулювало внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, пов'язані з активацією рецепторів окситоцину, діючи на скоротувальну здатність матки [8, 9]. Проте чутливість міометрія до окситоцину опосередковується експресією його рецепторів [10]. Зокрема, в останній стадії вагітності перед пологамі відзначена підвищена чутливість матки до окситоцину, яка корелювала зі значним збільшенням експресії рецепторів до цього гормону [10]. Таке підвищення чутливості має важливе значення для ефективного початку та успішного завершення пологів. Вивчення чутливості міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії дає цінну інформацію про репродуктивну фізіологію та можливі ускладнення під час перебігу вагітності. Значного впливу на функціональний стан міометрія при ендотоксемії може завдавати збільшення продукції активних форм кисню (АФК), що призводить до його пошкодження та дисфункції матки [3]. Водночас введення при експериментальній ендотоксемії антиоксидантів, зокрема глутатіону, покращувало репродуктивну функцію через зменшення продукції запальних цитокінів, зниження окисного стресу через нейтралізацію АФК і підвищення стійкості до нього [3, 11].

Метою нашої роботи було дослідження впливу екзогенного глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність та базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки щурів з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією.

МЕТОДИКА

Досліди проводили на ізольованих, перфузованих при 37°C оксигенованим нормальним розчином Кребса, повздовжніх смужках рогів матки довжиною 5–7 мм і шириною 2–3 мм статевозрілих самиць щурів лінії Вістар

масою 220–250 г та віком 6 міс, без видалення ендометрія. Усі тестування здійснювали в ізометричному режимі при початковій заданій напруженості 3 мН. Температуру розчину в експериментальній камері (37°C з точністю до $\pm 0,5^\circ\text{C}$) підтримували за допомогою автоматичного термостата KISS 208B («Huber», Німеччина). Робочий розчин Кребса насичували киснем за допомогою газової суміші (95% O_2 і 5% CO_2). Перед вимірюванням смужки, закріплені в експериментальній камері, витримували протягом 60 хв у нормальному розчині Кребса такого складу (ммоль/л): NaCl – 120,4; KCl – 5,9; NaHCO_3 – 15,5; NaH_2PO_4 – 1,2; MgCl_2 – 1,2; CaCl_2 – 2,5; глюкоза – 11,5; pH 7,4.

Тварин рандомізовано розподілили на три групи (по 7 шурів у кожній): 1-ша – контрольна група, 2-га – тваринам вводили ліпополісахарид, 3-тя – ліпополісахарид і глутатіон. Ендотоксемію відтворювали внутрішньоочеревинним введенням ліпополісахариду («Sigma-Aldrich», США) у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту. Ін'єкцію глутатіону (Неравал, «ВалартінФарма», Італія/Україна) робили внутрішньоочеревинно у дозі 52 мг/кг двічі: за одну годину до введення ліпополісахариду, а також на 2-гу добу за годину до експерименту. Окситоцин (ТОВ «Біолік Фарма», Україна) додавали в перфузійний розчин у концентраціях 0,1, 1, 10 і 100 нмоль/л. Тварин утримували у віварії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України в середовищі з нейтральною температурою ($22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$) та природним циклом день-ніч, вільним доступом до води та регулярним годуванням. Всі маніпуляції з тваринами були проведені відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції (Страсбург, 1986), Директиви Європейського Парламенту та Ради 2010/63/EU про захист тварин, які використовуються в наукових цілях (від 22 вересня 2010 р.), та схвалені Комітетом з біомедичної етики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (протокол № 2/25 від 6.02.2025 р.).

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерних програм «Excel 2000» і Origin 7.0 («Microcall Inc.», США). Тест Шапіро-Уїлка використовували для аналізу нормальності розподілу. Порівняння між групами проводили одностороннім дисперсійним аналізом one-way ANOVA з допоміжним тестом Тьюкі HSD. Значення $P < 0,05$ розглядали як достовірні. Результати виражали як середнє значення $\pm$ SEM.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Окситоцин, доданий до перфузуючого розчину у концентраціях від 0,1 до 100 нмоль/л, дозозалежно збільшував амплітуду спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки шурів: максимально на 26,5% ($P < 0,05$; рис. 1). При дії окситоцину в концентрації 100 нмоль/л базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки шурів збільшився на 6,5% ($P < 0,002$; рис. 2), а також суттєво підвищилася на 66,8% ($P < 0,006$) частота скорочень смужок міометрія (рис. 3).

У тварин з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією значно посилилася скоротли-

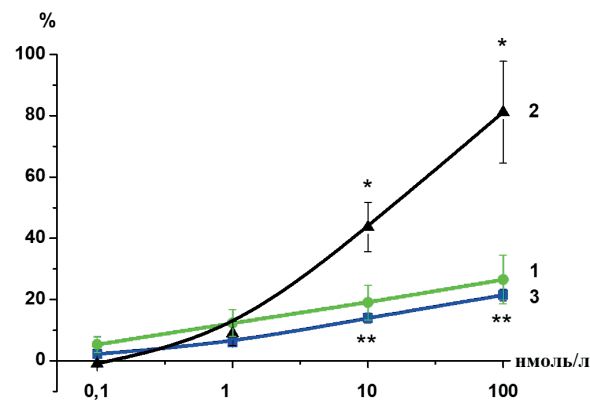


Рис. 1. Вплив окситоцину у концентраціях 0,1–100 нмоль/л на приріст амплітуди скорочень ізольованих смужок міометрія матки шурів в контролі (1), на тлі дії ліпополісахариду (2) та дії ліпополісахариду і глутатіону (3). * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** $P < 0,05$ порівняно з групою тварин, що отримували ліпополісахарид

ва активність ізольованих смужок міометрія матки у відповідь на дію окситоцину. Зокрема, при додаванні гормону в концентраціях 10 і 100 нмоль/л амплітуда скорочень збільшувалася в 2,3 та 3,1 ($P < 0,03$) рази відповідно порівняно з контрольною групою щурів (див. рис. 1).

Як засвідчили результати досліджень, на тлі дії ліпополісахариду у щурів відмічено вірогідний посилений вплив окситоцину

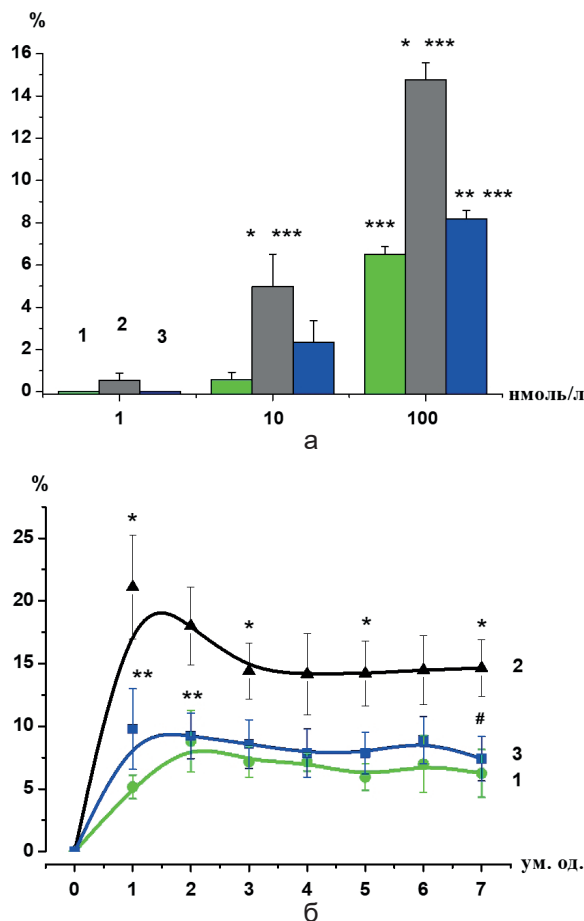


Рис. 2. Вплив окситоцину на приріст базального тонусу ізольованих смужок міометрія матки контрольних (1) щурів, яким вводили ліпополісахарид (2), а також ліпополісахарид і глутатіон (3): а – дія окситоцину в концентрації 1, 10 і 100 нмоль/л; б – зміни базального тонусу за перші 7 скорочень при введенні окситоцину в концентрації 100 нмоль/л. За віссю абсцис (б) – періоди між послідовними скороченнями. * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** $P < 0,05$ порівняно з групою, що отримували ліпополісахарид, *** $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем (до дії окситоцину)

на базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки. Якщо в контрольних дослідженнях він дещо змінювався при додаванні окситоцину в концентрації 10 нмоль/л, то у щурів, яким вводили ліпополісахарид, ефекти окситоцину спостерігалися при меншій його концентрації, зокрема 1 нмоль/л. Підвищення базального тонусу на 5,0% при дії окситоцину в концентрації 10 нмоль/л було більшим як щодо значень у контрольних тварин (0,57%) при цій самій концентрації гормону ($P < 0,02$), так і щодо підвищення базального тонусу (на 0,55%) у щурів з ліпополісахаридом при концентрації гормону 1 нмоль/л ($P < 0,03$; див. рис. 2, а). У проведених експериментах максимальне збільшення базального тонусу ізольованих смужок міометрія матки щурів спостерігали при введенні в перфузійний розчин окситоцину в концентрації 100 нмоль/л, та було більшим на 14,8% ($P < 0,02$) за вихідні значення та у 2,3 рази ($P < 0,0001$) порівняно з контролем (див. рис. 2). Динаміка підвищення базального тонусу при дії окситоцину в концентрації 100 нмоль/л демонструвала значне різке підвищення тонусу м'язової смужки з початком введення гормону в перфузійну камеру, з подальшим поступовим зниженням (див. рис. 2, б).

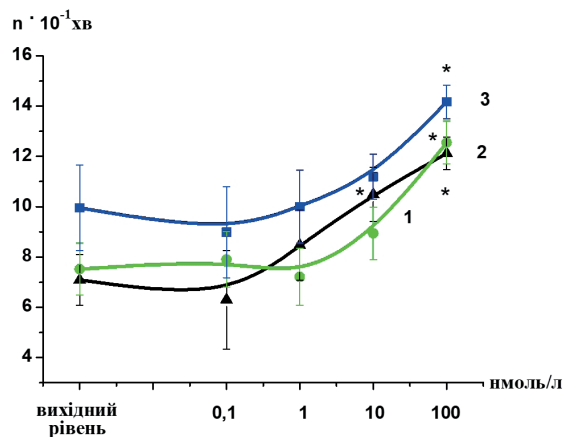


Рис.3 Вплив окситоцину у концентраціях 0,1–100 нмоль/л на частоту скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів в контролі (1), на тлі дії ліпополісахариду (2) та ліпополісахариду і глутатіону (3). За віссю ординат показано середню частоту скорочень за 10 хв. * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем (до дії окситоцину)

Частота скорочень смужок міометрія щурів з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією достовірно не відрізнялася від такої у контрольних тварин (рис. 3). Проте при введенні окситоцину в концентраціях 10 і 100 нмоль/л цей показник збільшувалася на 48,0% ($P < 0,04$) та 70,9% ($P < 0,002$) відповідно порівняно з вихідним рівнем (див. рис. 2, б).

Введення тваринам глутатіону значно зменшувало вплив ліпополісахариду на окситоциніндуковані зміни скоротливої активності міометрія матки. Амплітуда скорочень смужок міометрія у цієї групи тварин знижувалася до контрольних значень (див. рис. 1), зокрема: у 3,1 та 3,8 раза ($P < 0,02$) при концентраціях окситоцину 10 і 100 нмоль/л відповідно. Дія глутатіону запобігала значному окситоциніндукованому підвищенню базального тону у щурів, яким вводили ліпополісахарид. Зокрема, у тварин, яким вводили глутатіон базальний тонус був у 2,1 та 1,8 раза ($P < 0,0001$) меншим при концентрації окситоцину 10 і 100 нмоль/л відповідно (див. рис. 2, а). При максимальній використаній у досліді концентрації гормону 100 нмоль/л останній був близький до рівня контрольних щурів без введення ендотоксину (див. рис. 2). Частота скорочень у смужок міометрія щурів, що отримували ліпополісахарид і глутатіон, при введенні окситоцину в концентрації 100 нмоль/л була збільшеною на 42,4% ($P < 0,05$) порівняно з вихідними значеннями (див. рис. 3). Проте у всіх трьох групах тварин частота скорочень ізольованих смужок міометрія матки достовірно не відрізнялася між собою (див. рис. 3).

Глутатіон є низькомолекулярним тіолом, який може перебувати у відновленому (GSH) і окисненому (дисульфід глутатіону, GSSG) стані та бере участь у підтриманні окисно-відновного гомеостазу клітини [12, 13]. Як природний низькомолекулярний антиоксидант у відновленій формі він має сильні антиоксидантні властивості,

є донором електронів і відіграє ключову роль у захисті клітин від окисного стресу, інгібуванні апоптозу, а також потрібний для детоксикації ксенобіотиків, метаболізму ліків тощо. Глутатіон підтримує ефективне функціонування білкових систем, особливо мітохондріального ланцюга транспорту електронів, активності АТФази, іонних каналів, транспортерів, та бере участь у регуляції експресії білків [12–16]. Підвищення експресії АТФ-чутливих калієвих каналів (K_{ATP} -каналів) може бути одним із механізмів дії глутатіону для попередження ліпополісахаридіндукованого збільшення скоротливої активності міометрія матки [16, 17]. Ендотоксин здатен збільшувати скоротливість матки щурів як через вивільнення ендогенних простагландинів, так і через збільшення вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} , зокрема його вхід в клітину через Ca^{2+} -канали L-типу чи через його вивільнення із внутрішньоклітинного кальцієвого депо саркоплазматичного ретикулула [18, 19]. Збільшення збудливості клітин міометрія матки можливо відбувається ще і через пригнічення активності натрієвої помпи [18, 19]. Водночас основним механізмом пригнічення скоротливості м'язової тканини при активації K_{ATP} -каналів якраз є інгібування входу Ca^{2+} в клітину через Ca^{2+} -канали L-типу та зменшення його цитоплазматичної концентрації [20, 21]. Отже, збільшення за допомогою глутатіону експресії K_{ATP} -каналів у матці, збільшення їх щільності на мембранах клітин міометрія, може бути одним із механізмів пригнічення скоротливої активності міометрія матки, оскільки відкриття K_{ATP} -каналів зменшує її скоротливу активність [22, 23]. Крім того, ін'єкції глутатіону підвищували вміст гормонів яєчників, таких як естроген і прогестерон, що може покращити овуляцію та загальне репродуктивне здоров'я [24].

Отже, у нашому дослідженні і його аналізі була відтворена модель ліпополісахаридіндукованого порушення скоротливої

функції матки щурів за такими основними параметрами, як базальний тонус, амплітуда та частота скорочень. Ефекти ліпополісахариду проявлялися збільшенням амплітуди окситоциніндукованого скорочення і базального тонуусу смужок матки, що попереджалося введенням тваринам антиоксиданта глутатіону. Таким чином, застосування глутатіону при експериментальній ендотоксемії значно покращувало функції міометрія матки, що може бути розцінено як протекторний засіб.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

V.R. Strutynskyi¹, O.I. Diachuk², R.I. Yanchiy¹

THE EFFECT OF GLUTATHIONE ON OXYTOCIN-INDUCED CONTRACTILE ACTIVITY AND BASAL TONE OF THE RAT UTERINE MYOMETRIUM UNDER CONDITIONS OF ENDOTOXEMIA

¹Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;

²Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk; e-mail: strutvlad@gmail.com

The naturally occurring endotoxin lipopolysaccharide (LPS) can cause systemic endotoxemia and impair animal reproductive capacity. LPS induces oxidative stress and alters protein, receptor expression, and metabolic pathways in the uterus, impairing its function. The aim of the work was to investigate the effect of exogenous glutathione on oxytocin-induced contractile activity and basal tone of isolated uterine myometrium preparations from rats with LPS-induced experimental endotoxemia. The experiments were performed on isolated longitudinal strips of the uterine horn of mature estrogenic female Wistar rats perfused at 37°C with oxygenated Krebs solution. All testing was performed in isometric mode at an initial set tension of 3 mN. The animals were divided into three groups: control, rats injected with LPS, and rats injected with LPS and glutathione. Experimental endotoxemia was created by intraperitoneal administration of lipopolysaccharide at a dose of 3 mg/kg the day before the experiment. Glutathione was administered intraperitoneally at 52 mg/kg twice, one day and one hour before the experiment.

Oxytocin was added to the perfusion solution at a 0.1-100 nmol/L concentration. Oxytocin dose-dependently increased the amplitude of contractions of isolated preparations of rat uterine myometrium with a maximum effect of 26.5%. At a concentration of 100 nmol/L, a significant increase in basal tone and contraction frequency of myometrial strips of 6.5% and 66.8%, respectively, was observed. In LPS-induced experimental endotoxemia, the contractile activity of myometrial preparations in response to oxytocin was significantly increased. At the same concentration of oxytocin, the amplitude of contractions and basal tone compared to the control group increased by 3.1 and 2.3 times, respectively, and the frequency of contractions by 71% compared to baseline. Glutathione administration to animals significantly reduced the effect of LPS on oxytocin-induced changes in the contractile activity of the uterine myometrium. The contraction amplitude, basal tone, and contraction frequency in these rats were close to the values in control rats. Hence, in LPS-induced experimental endotoxemia, the amplitude of oxytocin-induced contraction and the basal tone of uterine preparations significantly increased, which was prevented by glutathione administration to the animals. This suggests the possible use of the antioxidant glutathione in endotoxemia to prevent impaired reproductive function in animals.

Key words: uterine myometrium; contractile activity; lipopolysaccharide; oxytocin; endotoxemia.

REFERENCES

1. Lu D, Hu W, Tian T, Wang M, Zhou M, Wu C. The mechanism of lipopolysaccharide's effect on secretion of endometrial mucins in female mice during pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2022 sep 1;23(17):9972.
2. bariani mv, correa F, Leishman E, Domínguez Rubio AP, Arias A, Stern A, Bradshaw HB, Franchi AM. Resveratrol protects from lipopolysaccharide-induced inflammation in the uterus and prevents experimental preterm birth. *Mol Hum Reprod*. 2017 Aug 1;23(8):571-81.
3. Hadi T, Bardou M, Mace G, Sicard P, Wendremaire M, Barrichon M, Richaud S, Demidov O, Sagot P, Garrido C, Lirussi F. Glutathione prevents preterm parturition and fetal death by targeting macrophage-induced reactive oxygen species production in the myometrium. *FASEB J*. 2015 Jun;29(6):2653-66.
4. Du Y, Zeng Y, Li S, Wang Z, Su C, Zhang S, Ren Y, Song T, Zhang M. Mild infection induced by low-dose LPS does not impair follicular development and is beneficial to pregnancy in mice. *Front Vet Sci*. 2023 Feb 23;9:1051433.
5. Bidne KL, Dickson MJ, Ross JW, Baumgard LH, Keating AF. Disruption of female reproductive function by endotoxins. *Reproduction*. 2018 Apr;155(4):R169-81.
6. Ross RG, Sathishkumar K, Naik AK, Bawankule DU, Sarkar SN, Mishra SK, Prakash VR. Mechanisms of lipopolysaccharide-induced changes in effects of contractile agonists on pregnant rat myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Feb;190(2):532-40.

7. Ouwendijk RJT. Eicosanoids, endotoxins and liver disease. Thesis Rotterdam. Proefschrift ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde. 1985:203.
8. Yin Z, Su J, Fei J, Li T, Li D, Cao Y, Khalil RA. Preserved oxytocin-induced myometrium contraction and sensitivity to progesterone inhibition following rat uterus thermal insult. Impact on fertility. *Biochem Pharmacol*. 2022 Oct;204:115244.
9. Veiga GA, Milazzotto MP, Nichi M, Lúcio CF, Silva LC, Angrimani DS, Vannucchi CI. Gene expression of estrogen and oxytocin receptors in the uterus of pregnant and parturient bitches. *Braz J Med Biol Res*. 2015 Apr;48(4):339-43.
10. Yulia A, Johnson MR. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. *Minerva Ginecol*. 2014 Jun;66(3):267-80.
11. Yurttancikmaz ET, Ozcan P, Tanoglu FB, Tok OE, Timur HT, Cetin C. Protective effect of glutathione administration on ovarian function in female rats with cyclophosphamide-induced ovarian damage. *Gynecol Obstet Invest*. 2024;89(2):120-30.
12. Homma T, Fujii J. application of glutathione as anti-oxidative and anti-aging drugs. *Curr Drug Metab*. 2015;16(7):560-71.
13. Guoyao Wu, Yun-Zhong Fang, Sheng Yang, Joanne R Lupton, Nancy D Turner. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*. 2004 Mar;134(3):489-92.
14. Strutynska N, Goshovska Y, Mys L, Strutynskiy R, Luchkova A, Fedichkina R, Okhai I, Korkach Y, Sagach V. Glutathione restores the mitochondrial redox status and improves the function of the cardiovascular system in old rats. *Front Physiol*. 2023 Jan 9;13:1093388.
15. Marí M, de Gregorio E, de Dios C, Roca-Agujetas V, Cucarull B, Tutusaus A, Morales A, Colell A. mitochondrial glutathione: recent insights and role in disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 24;9(10):909.
16. Strutynskiy R, Strutynska N, Mys L, Goshovska Y, Korkach Y, Fedichkina R, Okhai I, Strutynskiy V, Sagach V. Glutathione upregulates the expression of K_{ATP} channels and vasorelaxation responses and inhibits mPTP opening and oxidative stress in the Heart mitochondria of old rats. *Biomed Res Int*. 2023 May 24;2023:3562847.
17. Strutynska NA, Goshovska YV, Korkach YP, Mys LA, Strutynskiy RB, Sagach VF. Effects of glutathione on the expression of ATP-sensitive potassium channels, mitochondrial pores, and on oxidative stress in the heart of old rats. *Fiziol Zh*. 2020; 66(6): 66-73.
18. Ross RG, Sathishkumar K, Naik AK, Bawankule DU, Sarkar SN, Mishra SK, Prakash VR. Mechanisms of lipopolysaccharide-induced changes in effects of contractile agonists on pregnant rat myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Feb;190(2):532-40.
19. Nasibian LS, Sotkis HV, Tzurgorko OM, Philypov IB, Shuba YM. Peptidoglycan of staphylococcus aureus alters the myometrial contractility of non-pregnant rats trough increasing intracellular calcium levels. *Fiziol Zh*. 2020; 66(6): 56-65.
20. Strutynskiy RB. Protective properties of opening ATP-sensitive potassium channels. *Fiziol Zh*. 2019;65(3):73-85.
21. Voitychuk OI, Strutynskiy RB, Yagupolskii LM, Tinker A, Moibenko OO, Shuba YM. Sarcolemmal cardiac K_{ATP} channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin. *Br J Pharmacol*. 2011; 162(3):701-11.
22. Xu C, You X, Gao L, Zhang L, Hu R, Hui N, Olson DM, Ni X. Expression of ATP-sensitive potassium channels in human pregnant myometrium. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Mar 21;9:35.
23. Hong SH, Kyeong KS, Kim CH, Kim YC, Choi W, Yoo RY, Kim HS, Park YJ, Ji IW, Jeong EH, Kim HS, Xu WX, Lee SJ. Regulation of myometrial contraction by ATP-sensitive potassium (KATP) channel via activation of SUR2B and Kir 6.2 in mouse. *J Vet Med Sci*. 2016 Aug 1;78(7):1153-9.
24. Yurttancikmaz ET, Ozcan P, Tanoglu FB, Tok OE, Timur HT, Cetin C. Protective effect of glutathione administration on ovarian function in female rats with cyclophosphamide-induced ovarian damage. *Gynecol Obstet Invest*. 2024;89(2):120-30.

*Матеріал надійшов до
редакції 13.01.2025*