УДК 577.161.6/577.217

Вплив ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки щурів

В.Р. Струтинський, Р.І. Янчій

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: strutvlad@gmail.com

Природний ендотоксин ліпополісахарид спричиняє потужний вплив на функцію матки, зменшуючи репродуктивну здатність тварин. Метою нашої роботи було дослідження дії ліпополісахариду на скорочувальну активність міометрія матки за умов ex vivo. Всі тестування ізольованих, перфузованих при 37°C оксигенованим розчином Кребса, повздовжних смужках рогів матки статевозрілих самиць щурів лінії Вістар здійснювали в ізометричному режимі. Ліпополісахарид додавали в перфузійний розчин у концентраціях 0,1, 0,5 і 1,0 мкг/мл. Показано, що ендотоксин підвищував напруженість ізольованих смужок міометрія матки. Про це може свідчити значне підвищення амплітуди спонтанних скорочень, площі під кривою скорочень та тривалості скорочень, з максимальними значеннями приросту на 13 і 30% (при концентрації 1,0 мкг/мл) та 23% (при концентрації 0,5 мкг/мл) відповідно. При дії ліпополісахариду в концентраціях 0,5 і 1,0 мкг/мл спостерігали найбільший вплив на скоротливу функцію міометрія матки. При цьому ендотоксин достовірно збільшував тривалість циклу скорочення–пауза та зменшував частоту спонтанних скорочень. Значні зміни максимальної швидкості скорочення (до 30%) та розслаблення (до 19%) смужок міометрія вказують на дисбаланс скоротливої функції міометрія матки. Таким чином, ліпополісахаридіндуковане підвищення скоротливої активності і порушення функції міометрія матки може бути причиною погіршення репродуктивної здатності самиць.

Ключові слова: міометрій матки; ліпополісахарид; скоротлива функція; амплітуда скорочень; частота скорочень; тривалість скорочень.

ВСТУП

Збереження фізіологічної функції матки ссавців є важливою умовою забезпечення репродуктивної здатності організму. Одними із індукторів порушень функції матки є патологічні процеси, що спричиняються ендотоксинами бактеріального походження, зокрема ліпополісахаридами, які є основним компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Потрапляння в організм ззовні чи утворення ендогенних ендотоксинів внаслідок розпаду бактеріальної оболонки можуть значно пригнічувати репродуктивну здатність тварин [1]. Вроджений імунітет є першою ланкою захисту від бактеріальної інфільтрації. Для виявлення патогенів або їх компонентів імунні клітини оснащені рецепторами розпізнавання патерну (PRR), до яких відносяться Toll-подібні рецептори (TLR), а саме рецептори вродженого імунітету (TLR4), а також каналами тимчасового рецепторного потенціалу (TRP), що розпізнають ліпополісахарид і запускають запальну відповідь [2]. Остання супроводжується продукцією цитокінів, хемокінів і спричиняє інфільтрацію лейкоцитів у тканини матки та плаценти, що може спровокувати передчасні пологи та порушення імплантації [1, 3]. Зменшення експресії важливих для імплантації ембріона матриксної металопротеїнази 2 (MMP2) та рецепторів прогестерону в критичний для імплантації період змінюють сприйнятливість ендометрія і знижують репродуктивну здатність самиць через погіршення функції яєчників і порушення процесів фолікулогенезу та овуляції [4, 5]. Посилення оксидативного стресу, зміни експресії білків і рецепторів,

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2025
© Видавець ВД “Академперіодика” НАН України, 2025

порушення метаболічного сигналювання ліпополісахаридом ускладнює функціонування матки і значно порушує репродуктивну функцію ссавців [1, 4–6]. Важливою для підтримання репродуктивної функції матки є її фізіологічна скорочувальна здатність, регулятором якої є окситоцин. Останній відіграє вирішальну роль у стимулюванні скорочень матки під час пологів, а чутливість міометрія до окситоцину опосередковується експресією рецепторів до нього [7, 8]. Підвищення чутливості міометрія до окситоцину під час пологів є критичним для їх початку та фізіологічного перебігу. Експресія рецепторів окситоцину в міометрії змінюється протягом вагітності і регулюється стероїдними гормонами, розтягуванням матки плодом, який збільшується в розмірах, запаленням матки та іншими факторами [8, 9]. Ендотоксини можуть впливати на продукцію ейкозаноїдів та інших медіаторів, які взаємодіють з клітинами міометрія та, як і запальна реакція, змінюють їх чутливість до окситоцину, а також скоротливу активність матки [9]. У попередніх дослідженнях продемонстровано значне збільшення окситоцинспричиненої скоротливої активності міометрія матки при ліпополісахаридіндукованій ендотоксемії щурів [10]. При цьому важливим для з'ясування ефектів ліпополісахариду є вивчення його безпосередньої дії на скоротливу функцію міометрія матки без індукції системного запалення, адже слід розрізняти два аспекти ефектів ендотоксинів на скоротливу функцію матки: системну дію та зміни в цілісному організмі, і локальну – на рівні міометрія матки.

Мета нашої роботи – дослідження впливу ліпополісахариду на скорочувальну активність міометрія матки самиць щурів за умов *ex vivo*.

МЕТОДИКА

Досліди проводили на ізольованих, перфузованих при 37°C оксигенованим нормальним розчином Кребса, повздовжніх смужках рогів матки зі збереженим ендометрієм довжиною 5–7 мм і шириною 2-3 мм статевозрілих самиць щурів лінії Вістар масою 220–250 г та віком 6 міс. Усі тестування здійснювали в ізометричному режимі при початковій заданій напруженості 3 мН. Температуру розчинів у експериментальній камері (37°C з точністю до ±0,5°C) підтримували за допомогою автоматичного термостата KISS 208B («Huber», Німеччина). Розчин Кребса насичували киснем за допомогою газової суміші (95% O_2 і 5% CO_2). Смужки, закріплені в експериментальній камері, перед вимірюванням 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. Ліпополісахарид («Sigma-Aldrich», США) додавали в перфузійний розчин у концентраціях 0,1, 0,5 і 1,0 мкг/мл. Тварин утримували у віварії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України в середовищі з нейтральною температурою (22°C ± 2°C) та природним циклом день–ніч, вільним доступом до води та регулярним годуванням. Усі маніпуляції з тваринами проведено 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 № 3/23 від 1.11.2023 р.).

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерних програм «Excel 2000» і Origin 7.0 («Microcall Inc.», США). Тест Шапіро-Уілка 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 ± SEM.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ліпополісахарид дозозалежно збільшував амплітуду спонтанних скорочень смужок міометрія матки щурів (рис. 1, а). За дії ендотоксину у концентраціях 0,1, 0,5 і 1,0 мкг/мл амплітуда скорочень м'язових смужок на 20-ту хвилину збільшувалася на 6,5, 10,52 і 12,75% (P < 0,05) відповідно. При концентраціях 0,1 і 0,5 мкг/мл приріст амплітуди скорочень відбувався повільно в часі і на 10-ту хвилину становив 1,81 і 6,59% відповідно, при концентрації 1 мкг/мл – 10,51%,

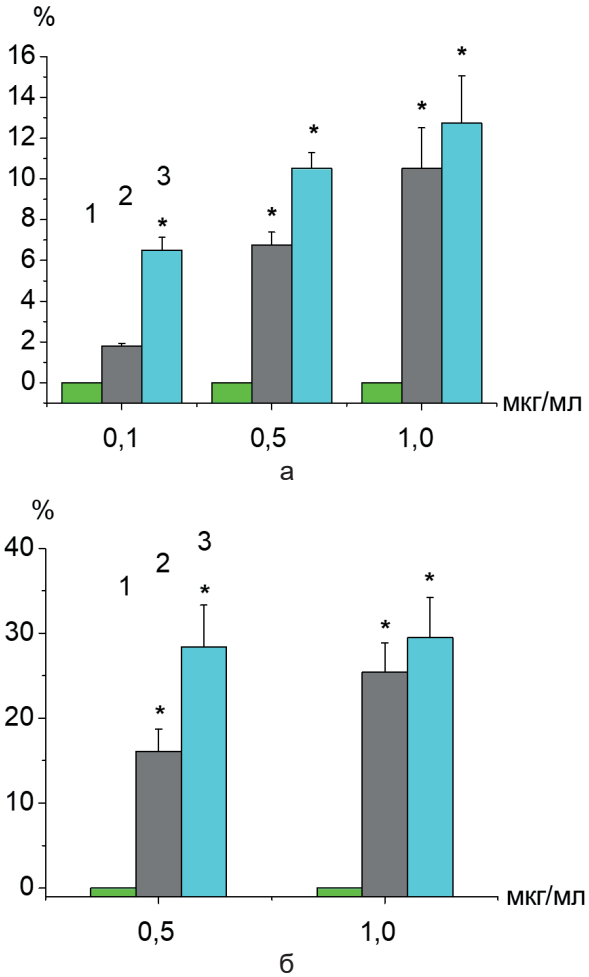

Рис. 1. Вплив ліпополісахариду у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл на приріст амплітуди спонтанних скорочень (а), приріст площі під кривою амплітуди скорочень (б) ізольованих смужок міометрія матки контрольних щурів (1) та на тлі дії ліпополісахариду на 15-й (2) та 30-й (3) хвилинах відповідно. *P < 0,05 порівняно з контролем

що свідчить про дозозалежний ефект ліпополісахариду.

При дії ліпополісахариду в концентраціях 0,5 і 1,0 мкг/мл достовірно збільшувався показник, що відображує площу під кривою скорочення, і характеризує напруження смужки міометрія і тісно корелює з концентрацією Ca^{2+} в ділянці міофібрил (рис. 1, б). Подібно до приросту амплітуди, у разі максимальної використаної нами концентрації ендотоксину, площа під кривою скорочення змінювалася швидше: на 15-й хвилині дії ліпополісахариду при концентрації 1 мкг/мл було її збільшення на 25,39% (P < 0,05), тоді як при концентрації 0,5 мкг/мл – на 16,08% (P < 0,05). З часом площа під кривою скорочення при дії досліджуваних концентрацій ліпополісахариду вирівнювалася і на 30-ту хвилину експерименту становила 28,4 і 29,51% (P < 0,05) при концентраціях 0,5 і 1,0 мкг/мл відповідно. На рис. 2 показано розраховану зміну площі під кривою скорочення. Підвищення амплітуди скорочення та площі свідчить про підвищення напруження міометрія матки, що може мати значні порушення репродуктивної функції самиць. Це підтверджувалося даними, отриманими на ізольованих повздовжніх смужках міометрію матки корів [11]. Найбільш ефективними щодо підвищення амплітуди спонтанних скорочень і площі під їх кривою чинив ліпополісахарид у концентраціях 0,1-1 мкг/мл у перші 30 хв перфузії [11].

Підвищення площі під кривою скорочення окрім збільшення амплітуди скорочення також викликає і зростання тривалості скорочення (рис. 3, а). Показано, що ліпополісахарид у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл вірогідно збільшував тривалість скорочення на 6,51, 22,59 і 16,18% відповідно. Слід зауважити, що у концентрації 0,1 мкг/мл він мінімально змінював як амплітуду, так і тривалість скорочення. Відповідно, площа під кривою скорочення при дії ліпополісахариду у досліджуваній концентрації мала лише тенденцію до підвищення. При цьому за дії

ендотоксину у цій концентрації значно, на 23,06%, підвищувалася тривалість інтервалів між скороченнями (див. рис. 3, а). Водночас при концентрації 0,5 мкг/мл, навпаки, значно збільшилася тривалість скорочення, а тривалість пауз між скороченнями зберігала лише тенденцію до збільшення. Ліпополісахарид у концентрації 1 мкг/мл викликав збільшення як тривалості скорочення, так і тривалості пауз між ними. Підвищення значень отриманих показників збільшувало загальну тривалість скоротливого циклу, який складається з тривалості скорочення та періоду між ними (див. рис. 3, б).

Відповідно, зі збільшенням тривалості скоротливого циклу міометрія при дії ліпополісахариду, достовірно зменшувалася частота спонтанних скорочень. Зокрема, при його концентраціях 0,1, 0,5 і 1,0 мкг/мл на 15-ту хвилину частота була достовірно меншою на 9,64, 6,96 і 8,06% (P < 0,05) відповідно, на 30-ту хвилину перфузії – на 7,47, 7,97 і 6,82% (P < 0,05) відповідно (рис. 4).

Водночас при всіх використаних у експериментах концентраціях ліпополісахарид неістотно знижував рівень базального тонусу, в середньому на 1,92% порівняно з контрольними значеннями. Найбільший ефект спостерігався при концентрації 0,5 мкг/мл, де фіксували зниження на 2,14%.

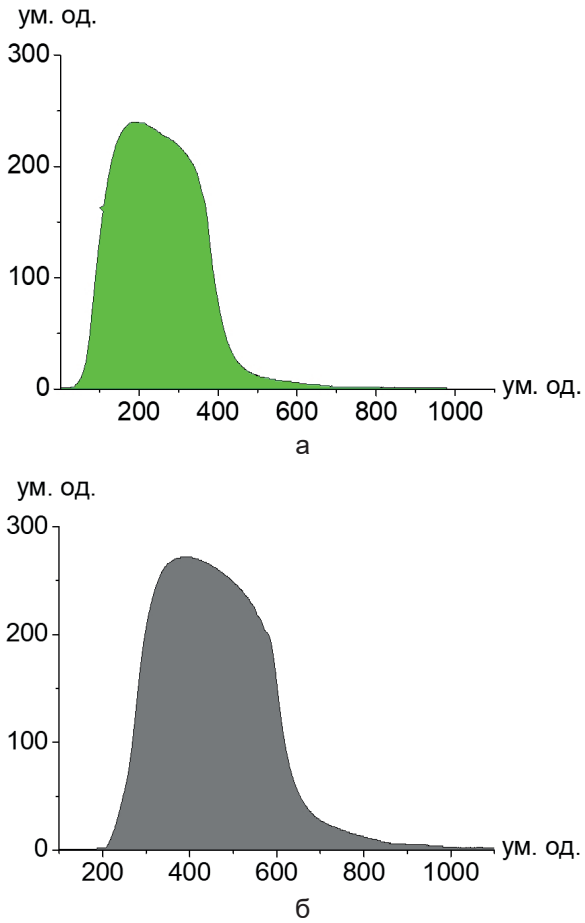

Рис.2. Розрахунок площі під кривою скорочення ізольованих смужок міометрія матки контрольних щурів (а) та на тлі дії ліпополісахариду (б) у концентрації 0,5 мкг/мл

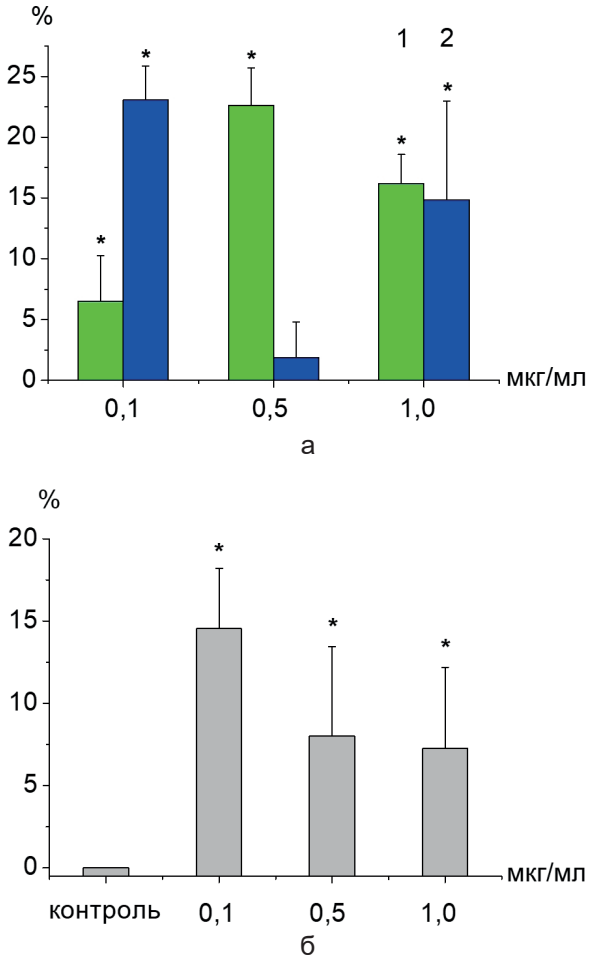

Рис.3. Вплив ліпополісахариду у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл на приріст тривалості спонтанних скорочень (1), пауз (2) між ними (а) та приріст тривалості скоротливого циклу (б) ізольованих смужок міометрія матки щурів. *P < 0,05 порівняно з контролем

Подібні до наших результатів були отримані дані при дії структурного компонента клітинної стінки грампозитивних та грамнегативних бактерій – пептидоглікану: незначне, але підвищення амплітуди спонтанних скорочень та зменшення базального тонусу, збільшення тривалості скорочень та скоротливого циклу, а також зменшення частоти скорочень [12].

Перфузія смужки матки ліпополісахаридом у концентрації 1,0 мкг/мл вірогідно підвищувала максимальну швидкість розвитку скорочення ($+dF/dt_{max}$), зокрема, на 15-й хвилині дії – на 17,57% ($P < 0,006$), на 30-й хвилині – на 30,15% ($P < 0,001$) порівняно з контролем. Цей показник характеризує максимально активний стан м'язової смужки внаслідок збільшення вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} у ділянці міофібрил та фосфорилювання легких ланцюгів міозину, що вірогідно пов'язано зі збільшенням швидкості мобілізації Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулума, зокрема при активації 1,4,5-інозитолтрифосфат (IP3)-рецепторів чи ріанодинових рецепторів (RyRs) [12]. Отримані результати добре корелюють зі збільшенням амплітуди скорочень та площею під кривою скорочення. Ліпополісахарид у концентрації 0,1 і 0,5 мкг/мл достовірних змін максимальної швидкості скорочень ($+dF/dt_{max}$) не спричиняв.

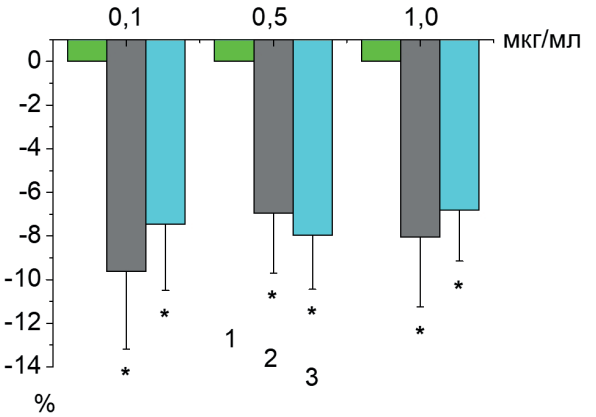

Рис. 4. Вплив ліпополісахариду у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл на частоту спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки контрольних щурів (1) та на тлі дії ліпополісахариду на 15-й (2) і 30-й (3) хвилинах відповідно. *$P < 0,05$ порівняно з контролем

При максимальній концентрації ліпополісахариду (1,0 мкг/мл) відмічено лише тенденцію до зменшення фази розслаблення міометрія (максимальної швидкості розслаблення $-dF/dt_{max}$) на 8 і 11% порівняно з контрольними значеннями на 15-й і 30-й хвилинах відповідно. Проте ендотоксин у концентрації 0,1 мкг/мл достовірно на 19,11% ($P < 0,01$) зменшував тривалість фази розслаблення міометрія. Цей факт може свідчити про посилення виведення Ca^{2+} зі цитоплазми переважно до саркоплазматичного ретикулума Ca^{2+}-АТФазою, адже негативний пік першої похідної скорочення ($-dF/dt_{max}$) характеризує максимальну деактивацію м'язового препарату міометрія внаслідок закінчення потенціалу дії та зниження вмісту цитоплазматитчного Ca^{2+}. Підвищення приросту швидкості досягнення максимуму скорочення і максимуму розслаблення ізольованих смужок міометрія матки щура було також показано раніше для пептидоглікану [12].

Зміни скоротливої реакції міометрія, зокрема, зміни максимальної швидкості скорочення і розслаблення ($+dF/dt_{max}$ і $-dF/dt_{max}$), при дії 0,1 і 0,5 мкг/мл ліпополісахариду може вказувати на дисфункцію у розвитку процесів скорочення і розслаблення. Протягом майже всього періоду перфузії ліпополісахаридом у концентрації 0,5 мкг/мл встановлено значне зближення модулів максимальної швидкості скорочення та розслаблення міометрія, що мало призводити до формування застійної та зменшення хвилеподібної перистальтики, а також супроводжуватися порушеннями функції матки. Беззаперечно, збільшення амплітуди скорочень залежить від вмісту Ca^{2+}. Взагалі в процесах регуляції збудження–скорочення гладком'язової клітини міометрія задіяний широкий спектр іонних каналів: кальцієві і калієві канали, потенціалкеровані Na^{+}-канали (SCN) і канали витоку Na^{+}, неселективні канали (NALCN), катіонні канали, що активуються гіперполяризацією, натрієва помпа (Na^{+}-K^{+}-АТФаза) [13]. Проте обов'язкову роль у процесах скорочення міометрія відіграє Ca^{2+}-залежне фосфори-

лювання міозину. Скорочувальна здатність гладких м'язів зумовлена тимчасовим збільшенням внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+}, який зв'язується з кальмодуліном, при цьому комплекс Ca^{2+}–кальмодулін активує кіназу легкого ланцюга міозину (MLCK) [14]. Ця кіназа фосфорилює регуляторний легкий ланцюг міозину, що дає йому змогу гідролізувати АТФ і взаємодіяти з актином. Зменшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} дезактивує MLCK, надаючи змогу міозину дефосфорилюватися фосфатазою, що призводить до розслаблення м'яза [13]. Важливими регуляторами скоротливої активності матки є гормони, що тісно пов'язані з перебігом вагітності та пологів – окситоцин, а також два стероїдні статеві гормони, естроген і прогестерон, які певним чином змінюють іонний гомеостаз у цитоплазмі клітин та впливають на відповідні рецептори та іонні канали [13]. Були запропоновані такі механізми підвищення скоротливої активності ізольованих смужок міометрія матки при дії структурних компонентів бактеріальної стінки: посилення трансмембранного надходження Ca^{2+} у цитоплазму через потенціалзалежні Ca^{2+}-канали L-типу та вивільнення із клітинних депо при активації IP_3- чи RyRs-рецепторів [7, 12, 15]. Додатковим механізмом підвищення збудливості матки при дії ліпополісахариду є пригнічення Na^+-K^+-АТФази плазматичної мембрани [7]. Терапевтичною стратегією попередження підвищення скоротливої активності матки можуть бути шляхи регуляції зменшення впливу Ca^{2+} в ділянці міофібрил. Зокрема, використовуючи ефекти гіперполяризації цитоплазматичної мембрани активацією калієвих каналів, таких як АТФ-чутливі ($K_{АТФ}$-канали) та малої провідності (SK-канали), що зрештою зменшує вміст цитоплазматичного Ca^{2+}, чи активацією рецепторів, зв'язаних з G-білком (GPCRs), які сигнальними шляхами через G-білки і циклічні АМФ (цАМФ) зменшують скорочувальну здатність міометрія [16–18]. Підвищення вмісту цАМФ активує цАМФ-залежну протеїнкіназу A, а цГМФ – цГМФ-залежну протеїнкіназу G, внаслідок чого зменшується співвідношення активних MLCK до активних фосфорильованих легких ланцюгів міозину (MLCP), що сприяє дефосфорилюванню міозину і зменшенню скоротливої активності м'яза [16, 19]. Крім того, активація протеїнкінази G спричиняє зменшення вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} і тим самим пригнічує збудливі процеси і скоротливу активність м'яза [20]. Припускають, що протеїнкіназа A фосфорилює MLCK і зменшує її спорідненість до комплексу Ca^{2+}–кальмодулін. Протеїнкінази A та G також можуть фосфорилювати білок телокін, який активує MLCP [16, 19]. Враховуючи те, що експресія телокіну в матці збільшується під час вагітності, цей механізм може сприяти підтриманню «спокою» матки [21, 22]. Експресія $K_{АТФ}$-каналів у міометрії при вагітності також підвищена, що пов'язують з попередженням небажаного підвищення скоротливої активності матки. Під час пологів їх експресія значно зменшується, що дає змогу нормальному перебігу [23]. Ще одним механізмом попередження ліпополісахаридіндукованого підвищення скоротливої активності міометрія матки може бути збільшення продукції ендогенного сірководню. Відомо, що міометрій ссавців продукує сірководень через H_2S-синтезуючі ферменти – цистатіонін-γ-ліазу (CSE) і цистатіонін-β-синтазу (CBS), що під час вагітності сприяє «спокою» матки [24]. H_2S інгібував експресію асоційованих зі скороченням білків (CAP) і активацію NF-κB у культивованих клітинах гладких м'язів матки. Є відомості про те, що H_2S пригнічує експресію CAP через інгібування запалення в міометрії через активацію $K_{АТФ}$-каналів і сигнальні шляхи фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) і кінази, що регулюється позаклітинними сигналами (ERK) [24]. Водночас активація сірководнем PI3K і ERK кіназ сигналювання також залежала від $K_{АТФ}$-каналів. Ендогенний H_2S пригнічує експресію CAP за допомогою інгібування запалення в міометрії і є одним

із ключових факторів підтримки «спокою» матки під час вагітності [24]. Вірогідно, модуляція H_2S-синтезуючих ферментів CSE і CBS піридоксаль-5-фосфатом [25] під час вагітності може попереджувати ліпополісахаридіндуковане підвищення скоротливої активності міометрія матки.

ВИСНОВКИ

1.Ліпополісахарид підвищував напруженість ізольованих смужок міометрія матки про що свідчить значне підвищення амплітуди і тривалості скорочень та площі під кривою формування скорочення.

2. Отримані зміни, що відбувалися з максимальною швидкістю скорочення та розслаблення смужок міометрія, вказують на можливий дисбаланс скоротливої функції міометрія матки. Ліпополісахарид у максимальній концентрації (1,0 мкг/мл) значно посилював швидкість наростання скорочення міометрія.

3. Досліджуваний ендотоксин збільшував тривалість скоротливого циклу та зменшував частоту спонтанних скорочень.

4. Підвищення скоротливої активності та розвитку напруження міометрія може бути вагомою причиною порушення репродуктивної функції самиць – імплантації зародків у міометрії матки, перебігу вагітності та родової активності.

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. Strutynskyi, R.I. Yanchiy

EFFECT OF LIPOPOLYSACCHARIDE ON THE CONTRACTILITY OF THE UTERINE MYOMETRIUM OF RATS

Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: strutvlad@gmail.com

The natural endotoxin lipopolysaccharide has a powerful effect on uterine function, reducing animal reproductive capacity. Our work aimed to study the impact of lipopolysaccharide on the contractile activity of the uterine myometrium under ex vivo conditions. All testing of isolated longitudinal strips of the uterine horns from sexually mature female Wistar rats, perfused at 37°C with oxygenated Krebs solution, was conducted in isometric mode. Lipopolysaccharide was added to the perfusion solution at concentrations of 0.1, 0.5, and 1.0 μg/ml. It was shown that lipopolysaccharide increased the tension of isolated strips of uterine myometrium, as evidenced by a significant increase in the amplitude of spontaneous contractions, the area under the curve of contractions, and the duration of contractions, with maximum increases of 13% and 30% (at a concentration of 1.0 μg/ml), and 23% (at a concentration of 0.5 μg/ml), respectively. The greatest effect on the contractile function of the uterine myometrium was observed with lipopolysaccharide acting at concentrations of 0.5 and 1.0 μg/ml. At the same time, endotoxin significantly increased the duration of the contraction-pause cycle and reduced the frequency of spontaneous contractions. Significant changes in the maximum rate of contraction (up to 30%) and relaxation (up to 19%) of myometrium strips indicate an imbalance in the contractile function of the uterine myometrium. Thus, lipopolysaccharide-induced increase in contractile activity and uterine myometrium dysfunction may be the cause of the deterioration of the reproductive ability of females.

Key words: uterine myometrium; lipopolysaccharide; contractile function; contraction amplitude; contraction frequency; contraction duration.

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. Skrzypczak-Wiercioch A, Sałat K. Lipopolysaccharide-induced model of neuroinflammation: Mechanisms of action, research application and future directions for its use. Molecules. 2022 Aug 26;27(17):5481. doi: 10.3390/molecules27175481
3. 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.
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-R81.
6. 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.
7. 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.
8. Yulia A, Johnson MR. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. Minerva Ginecol. 2014 Jun;66(3):267-80.
9. 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.
10. Strutynskyi VR, Diachuk OI, Yanchiy RI. The effect of glutathione on oxytocin-induced contractile activity and basal tone of the rat uterine myometrium under conditions of endotoxemia. Fiziol Zh. 2025;71(2):77-83.
11. Wiebe M, Pfarrer C, Górriz Martín L, Schmicke M, Hoedemaker M, Bollwein H, Heppelmann M. *In vitro* effects of lipopolysaccharides on bovine uterine contractility. Reprod Domest Anim. 2021 Jan;56(1):172-82. doi: 10.1111/rda.13862.
12. Nasibian LS, Sotkis HV, Tzugorko OM, Philyppov IB, Shuba YM. Peptidoglycan of staphylococcus aureus alters the myometrial contractility of non-pregnant rats through increasing intracellular calcium levels. Fiziol Zh. 2020; 66(6): 56-65.
13. Wray S, Arrowsmith S. Uterine excitability and ion channels and their changes with gestation and hormonal environment. Annu Rev Physiol. 2021 Feb 10;83:331-57. doi: 10.1146/annurev-physiol-032420-035509.
14. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. Nature. 1994;372(6503):231-6.
15. Nasibyan LS, Philyppov IB, Shuba YM. Peptidoglycane modulates rat myometrial contractility via Ca^{2+} release from SR. Fiziol Zh. 2019;65(4):66-72.
16. Malik M, Roh M, England SK. Uterine contractions in rodent models and humans. Acta Physiol (Oxf). 2021 Apr;231(4):e13607. doi: 10.1111/apha.13607.
17. Strutynskyi RB. Protective properties of opening ATP-sensitive potassium channels. Fiziol Zh. 2019;65(3):73-85.
18. Voitychuk OI, Strutynskyi 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):701-711.
19. Somlyo AP, Somlyo AV. From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. Acta Physiol Scand. 1998;164(4):437-48.
20. Strutynskyi R, Strutynska N, Piven O, Mys L, Goshovska Y, Fedichkina R, Okhai I, Strutynskyi V, Dosenko V, Dobrzyn P, Sagach V. Upregulation of ATP-sensitive potassium channels as a potential mechanism of cardioprotection and vasorelaxation under the action of pyridoxal-5-phosphate in old rats. J Cardiovascul Pharmacol Ther. 2023 Jan-Dec; 28: 10742484231213175.
21. Moore F, Bernal AL. Myosin light chain kinase and the onset of labour in humans. Exp Physiol. 2001;86(2):313-8.
22. Herring BP, El-Mounayri O, Gallagher PJ, Yin F, Zhou J. Regulation of myosin light chain kinase and telokin expression in smooth muscle tissues. Am J Physiol Cell Physiol. 2006;291(5):C817-C27.
23. 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. doi: 10.1186/1477-7827-9-35.
24. Xingji You, Zixi Chen, Huina Zhao , Chen Xu, Weina Liu, Qianqian Sun, Ping He, Hang Gu, Xin Ni. Endogenous hydrogen sulfide contributes to uterine quiescence during pregnancy. Reproduction. 2017 May;153(5):535-43. doi: 10.1530/REP-16-0549.
25. Mys L, Goshovska Y, Strutynska N, Fedichkina R, Korkach Y, Strutynskyi R, Sagach V. Pyridoxal-5-phosphate induced cardioprotection in aging associated with up-expression of cystathionine-γ-lyase, 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, and ATP-sensitive potassium channels. Eur J Clin Invest. 2022, 52(2), e13683. DOI: 10.1111/ECI.13683.

Матеріал надійшов до редакції 21.04.2025