

# Вплив глутатіону на регуляторні та захисні сигнальні шляхи при ендотоксемії у матці щурів

В.Р. Струтинський, Л.А. Мись, Р.І. Янчій

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

*Ліпополісахарид спричиняє запальну відповідь, оксидативний стрес, зміни експресії білків і рецепторів, порушення метаболічних шляхів тощо, що впливає на фізіологічні процеси в матці та пригнічує репродуктивну здатність тварин. Ендотоксин значно підвищує окситоциноіндуковану скоротливу активність матки, котра може порушувати перебіг вагітності і викликати передчасні пологи. Метою нашої роботи було визначення експресії мРНК генів, що кодують окситоцинові рецептори, антиоксидантні та  $H_2S$ -синтезуючі ферменти, а також субодиниці Kir6.x АТФ-чутливих калієвих каналів ( $K_{ATP}$ -каналів) у тканинах матки самиць щурів при внутрішньоочеревинному введенні ліпополісахариду і глутатіону. Експресію мРНК визначали методом зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Ліпополісахарид вводили внутрішньоочеревинно у дозі 3 мг/кг за добу до виведення тварин з експерименту. Ін'єкцію глутатіону робили внутрішньоочеревинно у дозі 52 мг/кг двічі: за годину до введення ліпополісахариду, а також через добу. Показано, що ліпополісахарид призводив до значного збільшення у тканині матки щурів рівнів експресії мРНК генів, що кодують окситоцинові рецептори (у 4,6 раза), антиоксидантний фермент каталазу (у 3,3 раза),  $H_2S$ -синтезуючий фермент цистатіонін- $\gamma$ -ліази (у 5,8 раза) та субодиниці Kir6.1  $K_{ATP}$ -каналів (у 2,4 раза), і водночас зменшував рівні експресії антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази (на 38%). Глутатіон нормалізував експресію окситоцинових рецепторів, супероксиддисмутази і каталази до контрольних значень, частково попереджував збільшення експресії цистатіонін- $\gamma$ -ліази, практично не впливав на експресію Kir6.1 та, навпаки, пригнічував експресію Kir6.2 (у 3,6 раза). Таким чином, ранні етапи ліпополісахаридіндукованої ендотоксемії, характеризується, з одного боку, розвитком запалення, окисного стресу та збільшенням експресії окситоцинових рецепторів, а з іншого – активацією захисних процесів в організмі як механізму адаптації до запалення. Глутатіон запобігав спричиненим ліпополісахаридом змінам, що свідчить про його можливе застосування при ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин.*

*Ключові слова:* глутатіон; ліпополісахарид; матка; експресія генів; окситоциновий рецептор; антиоксидантні ферменти; АТФ-чутливі калієві канали;  $H_2S$ ; ендотоксемія.

## ВСТУП

Індукована ліпополісахаридом ендотоксемія впливає на фізіологічні процеси в матці та є складною проблемою для репродуктивного здоров'я. При потраплянні в кровообіг ліпополісахарид, що є основним компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій та вивільняється внаслідок їх руйнування, розпізнається рецепторами вродженого імунітету (TLR4) та каналами тимчасового рецепторного потенціалу (TRP) [1]. Внаслідок цього розвивається запальна

відповідь, яка характеризується індукцією цитокінів і хемокінів, спричиняє інфільтрацію лейкоцитів у тканини матки та плаценти, що супроводжується передчасними пологам та проблемами імплантації [1–3]. Значного впливу на функціональний стан матки при ендотоксемії може завдавати окисний стрес, який викликає її пошкодження та дисфункцію [4]. Водночас введення антиоксиданта глутатіону, покращувало репродуктивну функцію через зменшення продукції запальних цитокінів, зниження окисного

стресу завдяки нейтралізації активних форм кисню, підвищення стійкості до нього та попередження окситоциніндукованого підвищення скоротливої активності міометрії матки [4–6]. 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 [7, 8]. Як природний низькомолекулярний антиоксидант у відновленій формі він проявляє сильні відновні властивості, є донором електронів і відіграє ключову роль у захисті клітин від окисного стресу [7–9]. Крім рецепторів окситоцину, гормону, який регулює скоротливу функцію матки і відіграє ключову роль під час пологів, було досліджено ендогенні механізми, що пригнічують гіперскоротливість матки під час вагітності, попереджаючи передчасні пологи, зокрема: АТФ-чутливі калієві ( $K_{ATP}$ ) канали клітинних мембран та молекули  $H_2S$ , продукція яких збільшується в період вагітності та зменшується під час пологів [10–12]. Зниження експресії Kir6.1 і Kir6.2 у міометрії може сприяти посиленню скорочувальної здатності матки, пов'язаної з початком пологів [11] і, навпаки, експресія окситоцинових рецепторів зменшується в період вагітності та збільшується під час пологів [13, 14]. Синхронізація цих регуляторних механізмів є важливою для нормального перебігу вагітності і пологів. Більше того, введення тваринам екзогенного глутатіону підвищувало експресію субодиниць  $K_{ATP}$ -каналів Kir6.1, Kir6.2 і SUR1 у тканині серця та вміст  $H_2S$  у мітохондріях серця старих щурів [9, 15], що може бути одним із сигнальних шляхів глутатіону щодо попередження збільшення скоротливої активності міометрії матки [15–18].

Метою роботи було визначення експресії мРНК генів, що кодують окситоцинові рецептори, антиоксидантні та  $H_2S$ -синтезуючі ферменти, субодиниці  $K_{ATP}$ -каналів Kir6.x у тварин при внутрішньоочеревинному введенні ліпополісахариду і глутатіону.

## МЕТОДИКА

В експериментах використовували статево-доріплих самиць-щурів лінії Вістар масою 200–250 г, віком 6–7 міс. Тварин утримували у віварії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України в середовищі з нейтральною температурою ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) 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.). У наших дослідженнях використано модель ліпополісахаридіндукованого імуноопосередкованого ушкодження, розроблену і запатентовану у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, модефіковану нами для щурів [19, 20]. Тварин рандомізовано розподілили на три групи (по 8 щурів у кожній): 1-ша – контрольна, тваринам 2-ї групи вводили ліпополісахарид, 3-ї – ліпополісахарид і глутатіон. Ендотоксемію відтворювали внутрішньоочеревинним введенням ліпополісахариду («Sigma-Aldrich», США) у дозі 3 мг/кг за добу до виведення тварин з експерименту. Ін'єкцію глутатіону (Neraval, «ВалартінФарма», Італія/Україна) робили внутрішньоочеревинно у дозі 52 мг/кг двічі: за годину до введення ліпополісахариду та через добу. Визначали експресію мРНК генів OXTR, SOD1, CAT, MPST, CTN, KCNJ8, KCNJ11 та ACTB, що кодують окситоцинові рецептори, супероксиддисмутазу, каталазу, 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазу (3-MCT), цистатіонін- $\gamma$ -ліазу, субодиниці Kir6.1 і Kir6.2  $K_{ATP}$  каналів, а також  $\beta$ -актин. Рівні експресії генів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у

реальному часі. Загальну РНК виділяли з тканини матки за допомогою реагента Tri («Sigma-Aldrich», США). Концентрацію та чистоту загальної РНК визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 («NanoDrop Technologies Inc», США). Зворотну транскрипцію проводили за допомогою набору для синтезу кДНК RevertAid First Strand (Thermo Fisher Scientific, США). Для генів OXTR (Rn00563503\_m1), SOD1 (Rn00566938\_m1), CAT (Rn00560930\_m1), MPST (Rn00593744\_m1), CTH (Rn00567128\_m1), KCNJ8 (Rn01492857\_m1), KCNJ11 (Rn01764077\_s1) та  $\beta$ -актину АСТВ (Rn00667869\_m1) реакцію ампліфікації ПЛР у реальному часі здійснювали в об'ємі 20 мкл, що містив 0,9 мкл TaqMan™ Gene Expression Assay («Thermo Fisher Scientific», США), 10 мкл TaqMan™ Fast Universal PCR Master Mix та 2 мкл кДНК. ПЛР проводили протягом 50 циклів по 10 хв при 95°C, 15 с при 95°C та 60 с при 60°C з використанням 7500 Fast Real-Time PCR («Applied Biosystems», США). Порогове значення циклу (Ct) розраховували автоматично програмним забезпеченням приладу. Розрахунки стандартизували за допомогою гена актину.

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

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На рис. 1 представлено зміну експресії мРНК генів у тканинах міометрія матки самиць щурів при ліпополісахаридіндукованій ендотоксемії, що мають відношення до скоротливої активності та підтримання гомеостазу (захисні механізми при патоло-

гічних зрушеннях) міометрія матки, зокрема, окситоцинові рецептори, антиоксидантні та  $H_2S$ -синтезуючі ферменти, субодиниці  $K_{ATP}$ -каналів Kir6.x.

Показано, що при ліпополісахаридіндукованій ендотоксемії рівні експресії мРНК гена OXTR, що кодує окситоцинові рецептори, підвищуються у 4,6 рази ( $P < 0,05$ ). Останнє може змінювати чутливість міометрія до окситоцину і, відповідно, скоротливу активність матки, оскільки окситоцин є важливим регулятором скорочувальної здатності матки [13, 14]. При цьому змінювалася і експресія мРНК генів антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази зменшувалися на 38% ( $P < 0,05$ ), каталази, навпаки, збільшувалися у 3,3 рази ( $P < 0,05$ ). Експресія  $H_2S$ -синтезуючих ферментів цистатіонін- $\gamma$ -ліази та 3-МСТ збільшувалася у 5,8 ( $P < 0,05$ ) та 2,5 рази відповідно. Щодо змін експресії Kir6.x-су-

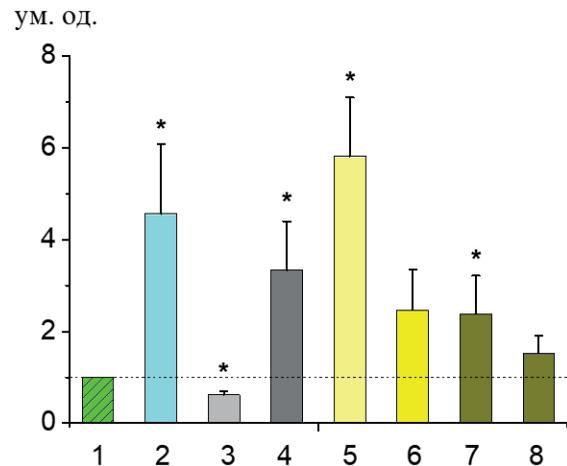


Рис. 1. Нормалізовані показники експресії мРНК окситоцинових рецепторів, антиоксидантних та  $H_2S$ -синтезуючих ферментів, і Kir6.x-субодиниць  $K_{ATP}$ -каналів у тканинах міометрія матки самиць щурів при ліпополісахаридіндукованій ендотоксемії: 1 – контроль (експресія мРНК всіх генів у контрольних тварин умовно прийнята за одиницю); подальші значення – рівні експресії мРНК генів у тварин з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією, що кодують: 2 – окситоцинові рецептори; 3 – супероксиддисмутазу; 4 – каталазу; 5 – цистатіонін- $\gamma$ -ліазу; 6 – 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазу; 7 і 8 – субодиниці Kir6.1 і Kir6.2  $K_{ATP}$ -каналів відповідно. \* $P < 0,05$  порівняно з контролем

бодиниць  $K_{ATP}$ -каналів: збільшення у 2,4 раза ( $P < 0,05$ ) Kir6.1, і лише тенденція до збільшення для Kir6.2 (див. рис. 1).

Введення глутатіону нормалізувало експресію окситоцинових рецепторів, супероксиддисмутази і каталази до контрольних значень (рис. 2). При цьому зменшувалась експресія  $H_2S$ -синтезуючих ферментів: цистатіонін- $\gamma$ -ліази та 3-MCT (рис. 3). Рівні експресії мРНК СТН були зменшеними у 2,2 раза ( $P < 0,05$ ), а мРНК MPST – наближалася до контрольних значень після збільшення при дії ліпополісахариду. Введення глутатіону достовірно не впливало на збільшення експресії субодиниць Kir6.1  $K_{ATP}$ -каналів (рис. 4) та зменшувало експресію Kir6.2: у 3,6 раза ( $P < 0,05$ ) порівняно зі значеннями у тварин з ендотоксемією, так і в 2,4 раза ( $P < 0,05$ ) щодо контролю відповідно (рис. 4).

Таким чином, отримані нами зміни експресії генів у тварин з ендотоксемією, індукованою внутрішньоочеревиною ін'єкцією ліпополісахариду у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту, і їх аналіз свідчать про значне підвищення експресії окситоцинових рецепторів, що, вірогідно, і зумовлює посилення скоротливої активності міометрія матки при дії окситоцину у цих тварин порівняно з контрольними, як показано у наших попередніх дослідженнях [6, 16], так і в інших моделях ліпополісахаридіндукованої ендотоксемії [21]. Окситоцин є важливим регулятором фізіологічної скорочувальної здатності матки і відіграє вирішальну роль у стимулюванні її скорочень під час пологів. Водночас чутливість міометрія матки до нього опосередковується експресією його рецепторів [13, 14]. Щодо експресії інших досліджуваних показників, вони є неоднозначними. Очевидно, що підвищення окисного стресу у тварин з ендотоксемією мало б сприяти підвищенню експресії антиоксидантних ферментів, проте в наших експериментах підвищувалася експресія каталази, а супероксиддисмутази навпаки зменшувалася. Введення глутатіону дос-

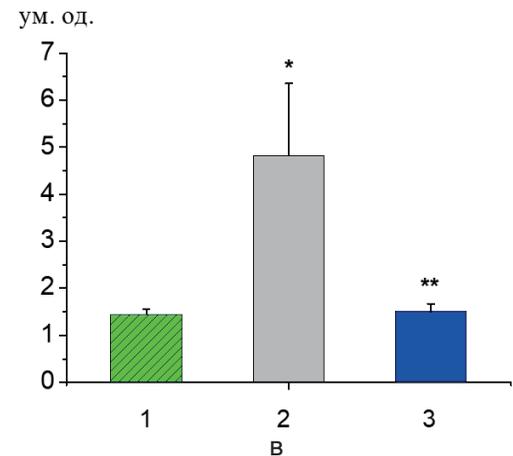
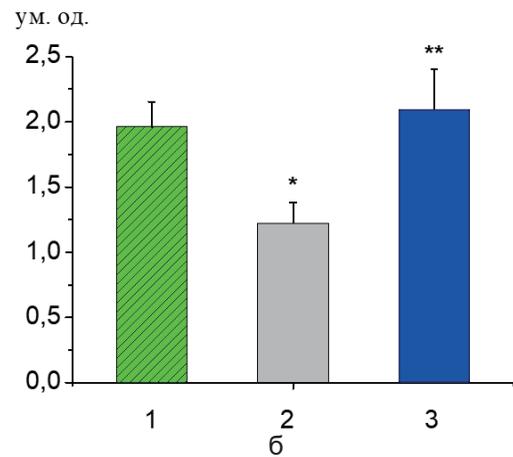
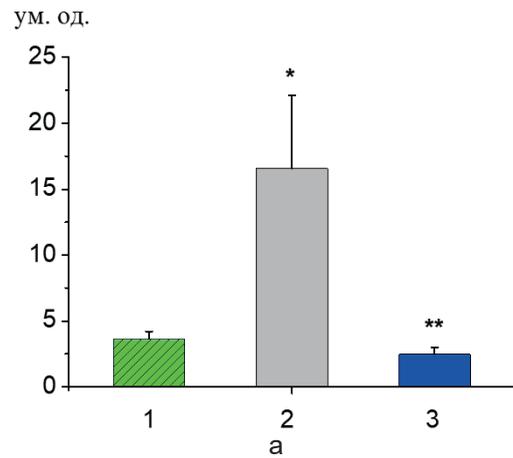


Рис. 2. Вплив глутатіону на рівні експресії мРНК окситоцинових рецепторів (а) та антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази (б) та каталази (в) у тканинах міометрія матки щурів при ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду і глутатіону. \* $P < 0,05$  порівняно з контролем, \*\* $P < 0,05$  порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

товірно протидіяло цим ефектам ліпополісахариду. Підвищення при запальних процесах експресії  $H_2S$ -синтезуючих ферментів, зокрема цистатіонін- $\gamma$ -ліази, узгоджується з раніше отриманими даними [22].  $H_2S$  має антизапальні та антиоксидантні властивості, сприяючи формуванню спокою матки під час вагітності, попереджуючи підвищення її тону та ініціацію передчасних пологів, а також викидні [22–26]. Модуляція запалення  $H_2S$  відбувається через  $K_{ATФ}$ -канали і сигнальні шляхи фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) і позаклітинної сигналрегульованої

кінази (ERK). Активацію сигналів PI3K і ERK сірководнем опосередковують  $K_{ATФ}$ -канали [23]. Крім того, ці канали теж характеризуються антиоксидантними ефектами та підтримують матку в стані спокою при перебігу вагітності, попереджуючи її можливу гіперскоротливість [10, 27–29]. Водночас під час пологів їх експресія у тканині матки гальмується, тим самим сприяючи збільшенню потенціалу стимуляторів скоротливої активності міометрія, зокрема, окситоцину [10, 11]. Взагалі, у тканині міометрія матки, в т. ч. людини, показано експресію мРНК субодиниць  $K_{ATФ}$ -каналу:

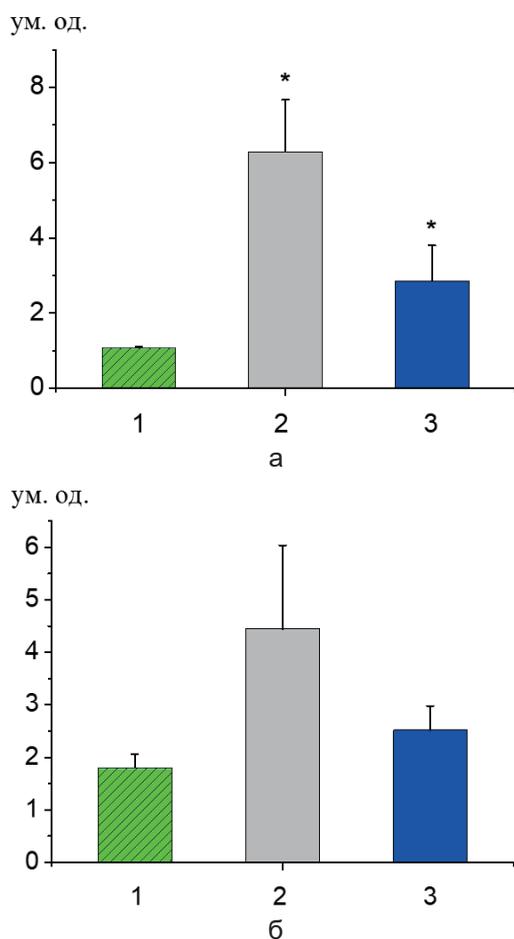


Рис. 3. Вплив глутатіону на рівні експресії мРНК  $H_2S$ -синтезуючих ферментів цистатіонін- $\gamma$ -ліази (а) і 3-меркаптопіруватсульфуртрансфери (б) у міометрії матки щурів при ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду і глутатіону. \* $P < 0,05$  порівняно з контролем, \*\* $P < 0,05$  порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

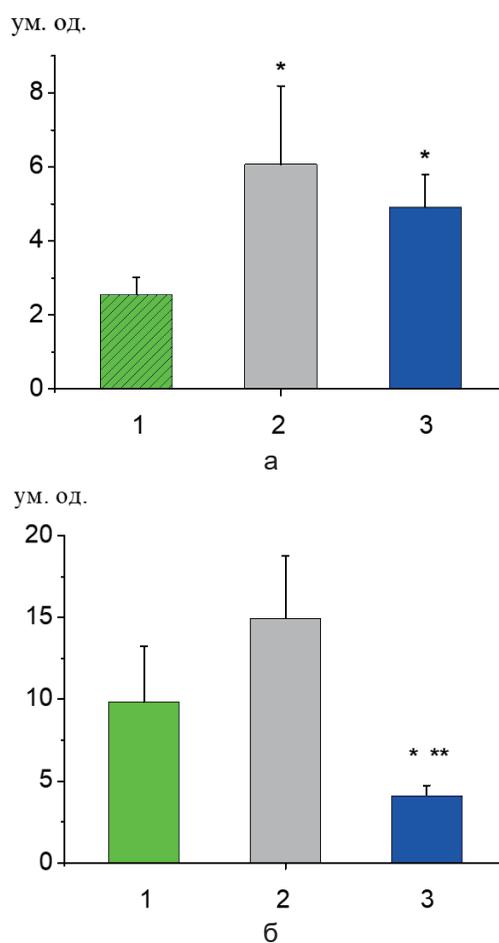


Рис. 4. Вплив глутатіону на рівні експресії мРНК Kir6.1 (а) і Kir6.2 (б) субодиниць  $K_{ATФ}$ -каналів у міометрії матки щурів при ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду і глутатіону. \* $P < 0,05$  порівняно з контролем, \*\* $P < 0,05$  порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

Kir6.1, Kir6.2, SUR1 і SUR2B [11, 30]. Щодо їх комбінації, то переважна більшість досліджень свідчить, що  $K_{ATP}$ -канали міометрія матки складаються з субодиниць Kir6.1 і SUR2B [10, 11, 30]. Проте Hong та співавт. [31] методом вестерн-блотингу у міометрії матки виявили лише Kir6.2- і SUR2B-субодиниці, тоді як SUR1, SUR2A і Kir6.1 не були ідентифіковані. Відповідно до досліджень Xu та співавт. [11], фактором обмеження у ефектах  $K_{ATP}$ -каналів у матці є експресія пороутворюючих субодиниць каналу Kir6.1 і Kir6.2. У нашому дослідженні у тварин, котрі отримали ліпополісахарид, рівні експресії мРНК гена *KCNJ8*, що кодує Kir6.1-субодиниці  $K_{ATP}$ -каналів значно підвищувалися, а гена *KCNJ11*, який кодує Kir6.2 мали лише тенденцію до підвищення. Активація експресії цих субодиниць при ендотоксемії однозначно свідчить про запуск захисної адаптивної реакції організму при запаленні (див. рис. 4).

Отже, внутрішньоочеревинна ін'єкція ліпополісахариду у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту призводила до значного збільшення у тканинах матки щурів експресії мРНК генів, що кодують окситоцинові рецептори, каталазу,  $H_2S$ -синтезуючий фермент цистатіонін- $\gamma$ -ліази та субодиниці Kir6.1  $K_{ATP}$ -каналів, і водночас зменшувала рівні експресії супероксиддисмутази. Введення глутатіону нормалізувало експресію окситоцинових рецепторів, супероксиддисмутази і каталази до контрольних значень, дещо попереджувало збільшення експресії цистатіонін- $\gamma$ -ліази, практично не впливало на Kir6.1 та, навпаки, пригнічувало експресію Kir6.2. Таким чином, ранні етапи дії ліпополісахариду, що спричиняє розвиток ендотоксемії, характеризується, з одного боку, ініціацією запалення та збільшенням експресії окситоцинового рецептора, а з іншого – активацією захисних процесів в організмі як механізму адаптації до запалення. Глутатіон попереджував ліпополісахаридіндуковані зміни при ско-

ротливій дисфункції міометрія, що свідчить про його важливе застосування при ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин.

*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, L.A. Mys, R.I. Yanchiy**

### **THE EFFECT OF GLUTATHIONE ON REGULATORY AND PROTECTIVE SIGNALING PATHWAYS DURING ENDOTOXEMIA IN THE RAT UTERUS**

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

Lipopolysaccharide triggers an inflammatory response, oxidative stress, alterations in protein and receptor expression, and disruptions to metabolic pathways, all of which affect physiological processes in the uterus and impair the reproductive ability of animals. Endotoxin significantly increases oxytocin-induced uterine contractile activity, which can disrupt the course of pregnancy and cause premature birth. Our work aimed to determine the mRNA expression of genes encoding oxytocin receptors, antioxidant and  $H_2S$ -synthesizing enzymes, as well as the Kir6.x subunit of ATP-sensitive potassium channels ( $K_{ATP}$  channels) in uterine tissues of female rats after intraperitoneal administration of lipopolysaccharide and glutathione. mRNA expression was determined by reverse transcription and real-time PCR. Lipopolysaccharide was administered intraperitoneally at a dose of 3 mg/kg one day before removing the animals from the experiment. Glutathione was injected intraperitoneally at a dose of 52 mg/kg twice: one hour before lipopolysaccharide administration and one day later. It was shown that lipopolysaccharide led to a significant increase in the expression levels of mRNA of genes encoding oxytocin receptors (by 4.6 times), the antioxidant enzyme catalase (by 3.3 times), the  $H_2S$ -synthesizing enzyme cystathionine- $\gamma$ -lyase (by 5.8 times), and the Kir6.1 subunit of  $K_{ATP}$  channels (by 2.4 times) in rat uterine tissue, and at the same time reduced the expression levels of the antioxidant enzyme superoxide dismutase (by 38%). Glutathione normalized the expression of oxytocin receptors, superoxide dismutase, and catalase to control values, partially prevented the increase in the expression of cystathionine- $\gamma$ -lyase, had practically no effect on the expression of Kir6.1, and, conversely, suppressed the expression of Kir6.2 (by 3.6 times). Thus, the early stages of

lipopolysaccharide-induced endotoxemia are characterized, on the one hand, by the development of inflammation, oxidative stress, and increased expression of oxytocin receptors, and on the other hand, by the activation of protective processes in the body as a mechanism of adaptation to the inflammation. Glutathione prevented lipopolysaccharide-induced changes, suggesting its possible use in endotoxemia to prevent reproductive disorders in animals.

Key words: glutathione; lipopolysaccharide; uterus; gene expression; oxytocin receptor; antioxidant enzymes; ATP-sensitive potassium channels; H<sub>2</sub>S; endotoxemia.

## REFERENCES

1. 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
2. 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.
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. Hadi T, Bardou M, Mace G, Sicard P, Wendremaire M, Barrichon M, et al. 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. doi: 10.1096/fj.14-266783.
5. 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. doi: 10.1159/000536055.
6. 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. [Ukrainian]. doi:https://doi.org/10.15407/fz71.02.077
7. Homma T, Fujii J. Application of glutathione as anti-oxidative and anti-aging drugs. *Curr Drug Metab*. 2015;16(7):560-71.
8. 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.
9. Strutynska N, Goshovska Y, Mys L, Strutynskyi 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. doi: 10.3389/fphys.2022.1093388.
10. Kim JY, Wu WH, Jun JH, Sohn J, Seo YS. Effects of corticotropin-releasing hormone on the expression of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels (Kir6.1/SUR2B) in human term pregnant myometrium. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 Jan;61(1):14-22. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.14.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Yulia A, Johnson MR. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. *Minerva Ginecol*. 2014 Jun;66(3):267-80.
15. Strutynskyi R, Strutynska N, Mys L, Goshovska Y, Korkach Y, Fedichkina R, Okhai I, Strutynskyi V, Sagach V. Glutathione upregulates the expression of K<sub>ATP</sub> 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. doi: 10.1155/2023/3562847.
16. Strutynskyi VR, Diachuk OI, Yanchiy RI. Activation of ATP-sensitive potassium channels suppresses excessive oxytocin-induced contractile activity in rat uterine myometrium under conditions of endotoxemia. *Fiziol Zh*. 2025;71(5):31-7. [Ukrainian]. doi: https://doi.org/10.15407/fz71.05.031
17. Strutynskyi VR, Yanchiy RI. Effect of lipopolysaccharide on the contractility of the uterine myometrium of rats *ex vivo*. *Fiziol Zh*. 2025;71(4):38-45. [Ukrainian]. doi: https://doi.org/10.15407/fz71.04.038
18. Strutynska NA, Goshovska YV, Korkach YP, Mys LA, Strutynskyi 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. [Ukrainian]. https://doi.org/10.15407/fz66.06.066.
19. Shepel E, Grushka N, Makogon N, Sribna V, Pavlovych S, Yanchii R. Changes in DNA integrity and gene expression in ovarian follicular cells of lipopolysaccharide-treated female mice. *Pharmacol Rep*. 2018 Dec;70(6):1146-9. doi: 10.1016/j.pharep.2018.06.005. Epub 2018 Jun 20. PMID: 30317130.
20. Method for modeling systemic endotoxemia in Albino mice. Patent of Ukraine No. 139296 from December 26, 2019. [Ukrainian].
21. Chang EY, Zhang J, Sullivan S, Newman R, Singh I. N-acetylcysteine prevents preterm birth by attenu-

- ating the LPS-induced expression of contractile associated proteins in an animal model. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Nov;25(11):2395-400. doi: 10.3109/14767058.2012.697942.
22. Cirino G, Szabo C, Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol Rev.* 2023 Jan 1;103(1):31-276. doi: 10.1152/physrev.00028.2021.
23. You X, Chen Z, Zhao H, Xu C, Liu W, Sun Q, He P, Gu H, Ni X. Endogenous hydrogen sulfide contributes to uterine quiescence during pregnancy. *Reproduction.* 2017 May;153(5):535-43. doi: 10.1530/REP-16-0549.
24. Strutynskiy R, Strutynska N, Piven O, Mys L, Goshovska Y, Fedichkina R, Okhai I, Strutynskiy 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. doi: 10.1177/10742484231213175
25. Mys L, Goshovska Y, Strutynska N, Fedichkina R, Korkach Y, Strutynskiy R, Sagach V. Pyridoxal-5-phosphate induced cardioprotection in aging associated with up-expression of cystathionine- $\gamma$ -lyase, 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, and ATP-sensitive potassium channels. *Eur J Clin Invest.* 2022 Feb;52(2):e13683. doi: 10.1111/eci.13683.
26. Corsello T, Komaravelli N, Casola A. Role of hydrogen sulfide in NRF<sub>2</sub>- and sirtuin-dependent maintenance of cellular redox balance. *Antioxidants (Basel).* 2018; 7(10):129.
27. Strutynskiy RB, Kotsiuruba AV, Neshcheret OP, Rovenets' RA, Moïbenko OO. The changes of metabolism in myocardium at ischemia-reperfusion and activating of the ATP-sensitive potassium channels. *Fiziol Zh.* 2012;58(1):13-26. [Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.15407/fz58.01.013>
28. Strutynskiy RB, Kotsiuruba AV, Rovenets' RA, Strutynska NA, Iagupols'kiy IuL, Sagach VF, Moïbenko OO. Biochemical mechanisms of the cardioprotective effect of the K(ATP) channels opener flocalin (medicinal form) in ischemia-reperfusion of myocardium. *Fiziol Zh.* 2013;59(4):16-27. [Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.15407/fz59.04.016>
29. Strutynskiy RB, Kotsiuruba AV, Neshcheret OP, Shysh AM, Rovenets' RA, Moïbenko OO. Cardioprotective effects of activation of ATP-sensitive potassium channels in experiments *in vivo*: influence on blood biochemical parameters following ischemia-reperfusion of the myocardium. *Fiziol Zh.* 2009;55(6):12-9. [Ukrainian].
30. Curley M, Cairns MT, Friel AM, McMeel OM, Morrison JJ, Smith TJ. Expression of mRNA transcripts for ATP-sensitive potassium channels in human myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2002 Oct;8(10):941-5. doi: 10.1093/molehr/8.10.941.
31. 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. doi: 10.1292/jvms.15-0700.

Матеріал надійшов  
до редакції 08.12.2025