

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

СТРУТИНСЬКИЙ ВЛАДИСЛАВ РУСЛАНОВИЧ

УДК 612.6:577.1:612.7:599.3

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЧУТЛИВІСТЬ МІОМЕТРІЯ МАТКИ ДО ОКСИТОЦИНУ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЕНДОТОКСЕМІЇ У ЩУРІВ**

спеціальність 091, «Біологія»

галузь знань 09, «Біологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В. Р. Струтинський

Науковий керівник Янчій Роман Іванович, доктор біологічних наук, професор

КИЇВ – 2026

АНОТАЦІЯ

Струтинський В. Р. Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія». – Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, 2026.

Збереження фізіологічної функції матки ссавців є критичною умовою забезпечення репродуктивної здатності організму, важливою частиною якої є спонтанна скоротлива активність гладком'язових клітин (ГМК) міометрія. Одними із індукторів порушень функції матки є структурні компоненти бактеріальної стінки, зокрема ліпополісахариди грамнегативних бактерій, що значно пригнічують репродуктивну функцію тварин. Рецептори вродженого імунітету (Toll-подібні рецептори (TLR)) та канали тимчасового рецепторного потенціалу (TRP) розпізнають ліпополісахарид і запускають запальну відповідь. Остання супроводжується продукцією цитокінів, хемокінів і спричиняє інфільтрацію лейкоцитів у тканини матки та плаценти, що може спровокувати передчасні пологи та порушення імплантації. Підвищений оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція, зміни експресії білків та рецепторів, а також порушення метаболічної сигналізації під час запалення, індукованого ліпополісахаридом, ускладнюють функціонування матки та значно погіршують репродуктивну функцію ссавців. Важливою для підтримання останньої є фізіологічна скорочувальна здатність матки, одним із регуляторів якої є окситоцин. Ліпополісахарид змінює метаболічні сигнальні шляхи, пов'язані з активацією рецепторів окситоцину, діючи на скорочувальну здатність матки. Ймовірно, що збільшення чутливості міометрія до окситоцину залежить від щільності його рецепторів на мембранах ГМК. На сьогодні зміни

окситоцинзалежної скоротливої активності міометрія матки в умовах експериментальної ліпополісахаридіндукованої ендотоксемії, способи попередження та корекції її порушень вивчені недостатньо. Дослідження чутливості міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії дає цінну інформацію про репродуктивну фізіологію та можливі ускладнення під час перебігу вагітності. Пошук механізмів попередження та зменшення патогенного впливу ліпополісахариду на функцію матки є актуальним та важливим напрямком досліджень сучасної фізіології та медицини.

Метою роботи було дослідити чутливість міометрія матки щурів до окситоцину за показниками скоротливої активності та експресії окситоцинових рецепторів за умов ліпополісахаридіндукованої експериментальної ендотоксемії, а також оцінити ефективність фармакологічних підходів до попередження та корекції виявлених порушень.

У роботі використовували фізіологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні та статистичні методи дослідження. До фізіологічних методів відносяться дослідження функціонального стану міометрія за різних експериментальних умов, проведені на установці для тензометричного вимірювання реакцій скорочення-розслаблення м'язових препаратів. Для визначення експресії генів були застосовані метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі (Real-time) та зворотна транскрипція. Біохімічними методами визначали маркери оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів, показники, що характеризують синтез оксиду азоту (активність ендотеліальної та індукцибельної NO-синтаз), а також вміст сірководню у тканинах міометрія матки та плазмі крові щурів. У наших дослідженнях використано модель ліпополісахаридіндукованого імуноопосередкованого ушкодження, яка розроблена і запатентована у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України і застосована нами для щурів (Shepel et al., 2018; Патент України № 139296 від 26.12.2019). Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики комп'ютерних програм «Excel 2000» і «Origin 7.0».

В експериментах *ex vivo* показано, що ліпополісахарид збільшував амплітуду та тривалість спонтанних скорочень на 13 і 23% при його дії в концентраціях 1,0 і 0,5 мкг/мл відповідно, а також тривалість циклу скорочення-пауза міометрія матки, площу під кривою скорочення та зменшував їх частоту з максимальним ефектом на 9,6%. Зміни максимальної швидкості скорочення і розслаблення міометрія ($+dF/dt_{\max}$ і $-dF/dt_{\max}$) при дії ліпополісахариду вказують на порушення цих процесів.

Вперше показано, що ліпополісахарид при внутрішньоочеревинній ін'єкції щурам у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту вірогідно посилював у 3,1 та 2,3 раза окситоциніндуковану амплітуду скорочень та базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки, що асоціювалося зі збільшенням у 4,6 раза рівнів експресії мРНК окситоцинових рецепторів (*OXTR*) у тканині матки. При такій дозі введеного щурам ліпополісахариду значно інтенсифікувався окисний стрес, про що свідчило збільшення маркерів активних форм кисню та продуктів перекисного окиснення ліпідів у тканині матки, а також у плазмі крові через розвиток мітохондріальної дисфункції, у тому числі. Зокрема, у тканині матки швидкість утворення супероксидних і гідроксильних радикалів збільшилася у 2,5 та 5,6 раза відповідно, вміст пероксиду водню – у 2,5 раза, дієнових кон'югатів та малонового діальдегіда – у 4 та 2,6 раза відповідно. При цьому у тканині матки значно збільшувалася у 3,7 раза активність індукцибельної NO-синтази і, навпаки, зменшувався у 2,5 раза конститутивний синтез оксиду азоту. Вперше показано, що за даної експериментальної моделі ліпополісахарид призводив до збільшення у 3,3 раза у тканині матки щурів експресії мРНК генів, що кодують антиоксидантний фермент каталазу, а також збільшував у 5,8 разів експресію H_2S -синтезуючого фермента цистатіонін- γ -ліази (CSE) та у 2,4 раза – Kir6.1-субодиницю АТФ-чутливих калієвих каналів (K_{ATP}-каналів). Експресія антиоксидантного фермента супероксиддисмутази була зменшена. Таким чином, ранні періоди дії ліпополісахариду характеризуються, з одного боку, розвитком окисного стресу зі значним впливом на функцію мітохондрій та асоційованим зі збільшенням експресії

окситоцинового рецептора підвищенням скоротливої активності міометрія матки, а з іншого — активацією захисних процесів в організмі.

Вперше показано, що внутрішньоочеревинне введення глутатіону у дозі 52 мг/кг двічі за годину до введення ліпополісахариду та через добу дає змогу попередити значний патогенний вплив останнього та суттєво зменшити окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки через зменшення у тканині матки експресії окситоцинових рецепторів. Амплітуда і частота скорочень, а також базальний тонус у цих щурів відновлювалися до контрольних значень. Глутатіон нормалізував експресію окситоцинових рецепторів, антиоксидантних та H_2S -синтезуючих ферментів, показники окисного стресу та активність NO-синтаз.

З іншого боку, активація флокаліном у міометрії матки K_{ATP} -каналів значно зменшувала окситоциніндуковану скоротливу активність вже на тлі розвинутої ліпополісахаридіндукованої експериментальної ендотоксемії. Вперше показано, що фармакологічний активатор K_{ATP} -каналів флокалін дозозалежно зменшував підвищену окситоцином скоротливу активність міометрія матки у щурів з експериментальною ендотоксемією, зокрема, приріст амплітуди окситоциніндукованих скорочень при додаванні флокаліну у концентрації 10 мкмоль/л зменшувався на 122%, частота скорочень – на 47%, а приріст базального тонусу – на 53%.

Отримані під час виконання дисертаційної роботи експериментальні результати та їх теоретичне обґрунтування щодо запобігання та зменшення патогенетичного впливу ліпополісахариду на репродуктивну функцію щурів мають важливе як практичне, так і теоретичне значення. Викладені в дисертаційній роботі результати досліджень свідчать про можливе застосування антиоксиданта глутатіону та активації K_{ATP} -каналів при ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин та створення нових підходів для їх застосування в терапевтичних цілях. Важливим фактором цього є природний механізм підтримання фізіологічної функції матки та її захисту від пошкоджуючого впливу ендотоксинів, оскільки як глутатіон,

так і K_{ATP} -канали сарколемальних і мітохондріальних мембран є ендогенними механізмами захисту та регуляції гомеостазу. Теоретичне значення результатів дослідження полягає у використанні отриманих під час виконання дисертаційної роботи результатів для подальших наукових досліджень та введенні нового матеріалу в освітній процес, зокрема, у спецкурсах та лекціях для навчання студентів відповідного профілю.

Ключові слова: міометрій; гладкі м'язи; щури; скорочення; запалення; оксидативний стрес; K_{IR} -канал; плазматична мембрана; експресія; мРНК; мітохондріальна дисфункція; NO; ліпополісахарид; окситоцин; глутатіон.

SUMMARY

Strutynskyi V. R. Sensitivity of the uterine myometrium to oxytocin during experimental endotoxemia in rats. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 09 "Biology" in the speciality 091 "Biology". – O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv, 2026.

Ensuring the physiological function of the mammalian uterus is critical for maintaining the organism's reproductive capacity, an important part of which is the spontaneous contractile activity of myometrial smooth muscle cells (SMCs). Disruption of reproductive function in women is an important and urgent medical and biological problem. One of the inducers of uterine dysfunction is the structural components of the bacterial wall, in particular, lipopolysaccharides from gram-negative bacteria, which significantly inhibit reproductive function in animals. Innate immune receptors (Toll-like receptors) and transient receptor potential (TRP) channels recognise lipopolysaccharide and trigger an inflammatory response. The

production of cytokines and chemokines accompanies inflammation and causes leukocyte infiltration into uterine and placental tissues. This can trigger premature birth and implantation disorders. Increased oxidative stress, mitochondrial dysfunction, changes in protein and receptor expression, and disruption of metabolic signalling during lipopolysaccharide-induced inflammation complicate uterine functioning and significantly impair mammalian reproductive function. Important for maintaining the latter is the physiological contractile ability of the uterus, which is regulated by oxytocin. Lipopolysaccharide alters metabolic signalling pathways associated with oxytocin receptor activation, affecting uterine contractility. The increase in myometrial sensitivity to oxytocin likely depends on the density of its receptors on the membranes of SMCs. To date, changes in oxytocin-dependent contractile activity of the uterine myometrium under lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia, methods for preventing and correcting its disorders have not been sufficiently studied. Studying how sensitive the uterine myometrium is to oxytocin under experimental endotoxemia can provide valuable insights into reproductive physiology and potential complications during pregnancy. The search for mechanisms to prevent and reduce the harmful effects of lipopolysaccharide on uterine function is an important and relevant area of research in modern physiology and medicine.

The work aimed to investigate the sensitivity of the rat uterine myometrium to oxytocin for contractile activity indicators and oxytocin receptor expression under lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia, and to assess the effectiveness of pharmacological approaches to preventing and correcting the identified disorders.

The work used physiological, molecular genetic, biochemical and statistical research methods. Physiological methods include studies of the functional state of the myometrium under various experimental conditions, using a device for strain gauge measurement of contraction-relaxation reactions of muscle preparations. Real-time polymerase chain reaction (PCR) and reverse transcription were used to determine gene expression. Biochemical methods were used to determine markers of oxidative

stress and lipid peroxidation, indicators of nitric oxide synthesis (activity of endothelial and inducible NO synthases), and the content of hydrogen sulfide in uterine myometrial tissues and blood plasma of rats. Our studies used a model of lipopolysaccharide-induced immune-mediated injury, which was developed and patented in the Department of Immunophysiology of the O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine, and applied by us to rats (Shepel et al., 2018; Patent of Ukraine No. 139296 dated 12/26/2019). The obtained results were processed using the variational statistics method of the computer programs "Excel 2000" and Origin 7.0.

In *ex vivo* experiments, it was shown that lipopolysaccharide increased the amplitude and duration of spontaneous contractions by 13 and 23% at its concentrations of 1.0 and 0.5 $\mu\text{g/ml}$, respectively, as well as the duration of the contraction-pause cycle, the area under the contraction curve, and reduced the frequency of contractions with a maximum effect by 9.6%. Changes in the myometrium maximum rate of contraction and relaxation ($+dF/dt_{\text{max}}$ and $-dF/dt_{\text{max}}$) under the action of lipopolysaccharide indicate violation of these processes.

It was shown for the first time that lipopolysaccharide, when injected intraperitoneally into rats at a dose of 3 mg/kg the day before the experiment, significantly enhanced the oxytocin-induced contraction amplitude and basal tone of isolated uterine myometrial strips by 3.1 and 2.3 times, respectively, which was associated with a 4.6-fold increase in the mRNA expression levels of oxytocin receptors (*OXTR*) in uterine tissue. At this dose of lipopolysaccharide administered to rats, oxidative stress was significantly intensified, as evidenced by an increase in markers of reactive oxygen species and lipid peroxidation products in uterine tissue, as well as in blood plasma, due to the development of mitochondrial dysfunction, among other things. In particular, in uterine tissue, the rates of formation of superoxide and hydroxyl radicals increased by 2.5 and 5.6 times, respectively; the content of hydrogen peroxide increased by 2.5 times; and the contents of diene conjugates and malondialdehyde increased by 4 and 2.6 times, respectively. At the same time, in uterine tissue, the activity of inducible NO synthase significantly

increased by 3.7 times and, conversely, the constitutive synthesis of nitric oxide decreased by 2.5 times. It was shown for the first time that in this experimental model, lipopolysaccharide led to a 3.3-fold increase in the mRNA expression of genes encoding the antioxidant enzyme catalase in rat uterine tissue, and also increased the expression of the H₂S-synthesising enzyme cystathionine- γ -lyase by 5.8 times and the Kir6.1 subunit of ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP} channels) by 2.4 times. At the same time, the expression of the antioxidant enzyme superoxide dismutase was reduced. This study showed for the first time that, in this experimental model, lipopolysaccharide led to a 3.3-fold increase in the mRNA expression of genes encoding the antioxidant enzyme catalase in rat uterine tissue, and also increased the expression of the H₂S-synthesising enzyme cystathionine- γ -lyase by 5.8-fold and the Kir6.1 subunit of K_{ATP} channels by 2.4-fold. Thus, the early stages of lipopolysaccharide action are characterized, on the one hand, by the development of oxidative stress with a significant impact on mitochondrial function and an increase in the contractile activity of the uterine myometrium associated with an increase in oxytocin receptor expression, and on the other hand, by the activation of some protective processes in the body.

It has been shown for the first time that intraperitoneal administration of glutathione at a dose of 52 mg/kg twice an hour before and a day after the administration of lipopolysaccharide prevents the significant pathogenic effect of the latter and significantly reduces oxytocin-induced contractile activity of the uterine myometrium due to a decrease in the expression of oxytocin receptors in the uterine tissue. The amplitude and frequency of contractions, as well as basal tone in these rats, were restored to control values. Glutathione normalised the expression of oxytocin receptors, antioxidant and H₂S-synthesising enzymes, oxidative stress indicators, and NO synthase activity.

On the other hand, activation of K_{ATP} channels in the uterine myometrium by floccalin significantly reduced oxytocin-induced contractile activity even against the background of lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia. It was shown for the first time that the K_{ATP} channel pharmacological opener, floccalin, dose-

dependently reduced the oxytocin-induced uterine myometrium contractile activity in rats with experimental endotoxemia. In particular, the increase in the amplitude of oxytocin-induced contractions when flocalin was added at concentrations of 10 $\mu\text{mol/l}$ was reduced by 122%, the frequency of contractions by 47%, and the increase in basal tone by 53%.

The experimental results obtained during the dissertation work and their theoretical justification of the prevention and reduction of the pathogenic effects of lipopolysaccharide on the reproductive function of rats have important practical and theoretical significance. The research results presented in the dissertation suggest that the antioxidant glutathione and K_{ATP} channel opening could be used to prevent reproductive disorders in animals with experimental endotoxemia and create new therapeutic approaches. An important factor in this is the natural mechanism for maintaining the uterus's physiological function and protection, since glutathione and K_{ATP} channels are endogenous mechanisms that protect and regulate homeostasis. The theoretical significance of the research results lies in using the results obtained during the dissertation for further scientific research and introducing new material into the educational process, particularly special courses and lectures for students with a relevant profile.

Key words: myometrium; smooth muscle; rats; contractions; inflammation; oxidative stress; KIR channel; plasma membrane; expression; mRNA; mitochondrial dysfunction; NO; lipopolysaccharide; oxytocin; glutathione.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. **Струтинський ВР**, Дячук ОІ, Янчій РІ. Вплив глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність і базальний тонус міометрія матки щурів за умов ендотоксемії. *Фізіол журн.* 2025; 71(2):77-83. doi: <https://doi.org/10.15407/fz71.02.077> Q4, SCOPUS. *(Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку. Внески співавторів: Янчій Р.І. – керівництво дисертаційною роботою, Дячук О.І. – консультування).*
2. **Струтинський ВР**, Янчій РІ. Вплив ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки щурів. *Фізіол журн.* 2025; 71(4):38-45. doi: <https://doi.org/10.15407/fz71.04.038> Q4, SCOPUS. *(Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку. Внески співавторів: Янчій Р.І. – керівництво дисертаційною роботою).*
3. **Струтинський ВР**, Дячук ОІ, Янчій РІ. Активація АТФ-чутливих калієвих каналів пригнічує надмірну окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів за умов ендотоксемії. *Фізіол журн.* 2025; 71(5):31-37. <https://doi.org/10.15407/fz71.05.031> Q4, SCOPUS. *(Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку. Внески співавторів: Янчій Р.І. – керівництво дисертаційною роботою, Дячук О.І. – консультування).*
4. **Струтинський ВР**, Мись ЛА, Янчій РІ. Вплив глутатіону на регуляторні та захисні сигнальні шляхи при ендотоксемії у матці щурів. *Фізіол журн.* 2026; 72(1):53-60. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz72.01.053> Q4, SCOPUS. *(Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку. Внески співавторів: Янчій Р.І. – керівництво дисертаційною роботою,*

Мись Л.А. – консультування та допомога в проведенні експериментів).

5. **Струтинський ВР**, Коркач ЮП, Мись ЛА, Янчій РІ.. Окисно-відновний баланс у матці та плазмі крові щурів при ендотоксемії та дії екзогенного глутатіону. *Фізіол журн.* 2026; 72(2):40-48. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz72.02.040> Q4, SCOPUS. *(Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку. Янчій Р.І. – керівництво дисертаційною роботою, Коркач Ю.П. і Мись Л.А. – консультування та допомога в проведенні експериментів).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Струтинський В. Р.**, Янчій Р. І. Вплив ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки. Матеріали ІХ Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охорона здоров'я України», присвяченого 100-річчю української патологічної фізіології. Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024 р., 2024: 201–203.
2. **Струтинський В. Р.**, Янчій Р. І. Вплив ліпополісахариду на спонтанну скоротливу активність ізольованих смужок матки. Матеріали науково-практичної конференції «ХХІІІ читання ім. В.В. Підвисоцького», м. Одеса, 16-17 травня 2024 року.
3. **Струтинський В. Р.**, Струтинський Р. Б., Янчій Р. І. Вплив активації K_{ATP} каналів на окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів із експериментальною ендотоксемією. Тези доповідей Міжнародної конференції з нейронаук та Наукових читань, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології «NeuroConference 2024», 19-21 листопада 2024 року на базі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. *Fiziol Zh.* 2024; 70(5,

Supl.): 104-105. Q4, SCOPUS

4. **Струтинський В. Р., Янчій Р. І.** Глутатіон попереджує ліпополісахаридіндуковане підвищення експресії окситоцинових рецепторів та ефектів окситоцину на скоротливу функцію міометрія матки. XXIV-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (15-16 травня 2025 року). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2025. – 220 с.
5. **Струтинський В. Р., Дячук О. І., Мись Л. А., Янчій Р. І.** Скоротлива активність міометрія матки щурів за умов ендотоксемії модулюється експресією окситоцинових рецепторів та АТФ-чутливими калієвими каналами. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «БАБЕНКІВСЬКІ ЧИТАННЯ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ТЕРАПІЇ», присвяченої пам'яті академіка Георгія Овксентійовича Бабенка, 80-річчю Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, 30-31 жовтня 2025: 167-168.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	29
1.1. Структура та регуляція скорочення й розслаблення матки.....	29
1.1.1. Анатомічно-гістологічна характеристика матки.....	29
1.1.2. Спонтанна скоротлива активність міометрія матки.....	31
1.1.2.1. Механізми скорочення міометрія матки. Центральна роль іонів Ca^{2+} , поширення збудження.....	32
1.1.2.2. Механізми розслаблення міометрія матки. Роль калієвих каналів, циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ), протеїнкіназ РКА та PKG, кальцієвих насосів SERCA та PMCA	35
1.1.2.3. Гормональний контроль функціонування матки.....	45
1.2. Окситоцин, як метаболічний регулятор та стимулятор скорочення матки.....	46
1.3. Вплив ліпополісахариду на функцію матки.....	51
1.4. Окисний стрес, антиоксидантна система та роль глутатіону у регуляції клітинного гомеостазу.....	55
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	63
2.1. Використані тварини.....	63
2.2. Схема експериментів та методи досліджень.....	63
2.3. Дослідження скоротливої активності ізольованих смужок міометрія матки щурів.....	66
2.3.1. Реєстрація показників скоротливої активності ізольованих смужок міометрія матки.....	66

2.4. Визначення експресії генів.....	68
2.5. Дослідженн біохімічних маркерів.....	69
2.6. Використані реактиви.....	71
2.7. Статистичне оброблення результатів.....	72
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	73
3.1. Вплив ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки щурів за умов <i>ex vivo</i>	73
3.2. Окситоциніндукована скоротлива активність і базальний тонус міометрія матки щурів за різних умов експерименту.....	85
3.3. Вплив глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність і базальний тонус міометрія матки щурів.....	91
3.4. Ефекти активації АТФ-чутливих калієвих каналів флокаліном на окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів за умов експериментальної ендотоксемії.....	96
3.5. Вплив глутатіону на регуляторні та захисні сигнальні шляхи при експериментальній ендотоксемії у матці щурів.....	105
3.6. Окисно-відновний баланс у тканині матки та плазмі крові щурів при дії ліпополісахариду та екзогенного глутатіону	114
РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	127
ВИСНОВКИ.....	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТОК.....	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- [Ca²⁺]_i – внутрішньоклітинна концентрація кальцію
- O₂⁻ – супероксид-аніон
- OH – гідроксильний радикал
- 3-MPST – 3-меркаптопіруватсульфуртрансфераза
- 5-HT – 5-гідрокситриптамін
- ACTB – ген, що кодує β-актин
- BKCa – Ca²⁺-активовані K⁺-канали великої провідності
- CAT – ген, що кодує каталазу
- CBS – цистатіонін-β-синтаза
- cNOS – контистуційна NO-синтаза
- CSE – цистатіонін-γ-ліаза
- CTH – ген, що кодує цистатіонін-γ-ліазу
- DAG – діацилгліцерол
- dF/dt_{max} – максимальна швидкість розслаблення
- dF/dt_{max} – максимальна швидкість скорочення
- EP – рецептори простагландину E 1-4
- ERK_{1/2} – протеїнкіназа (від англ. extracellular signal-regulated kinase)
- FP – рецептор простагландину F
- GPx – глутатіонпероксидаза
- GSH – відновлена форма глутатіону
- GSSG – окиснена форма глутатіону (глутатіондисульфід)
- H₂S – сірководень
- H₂O₂ – пероксид водню
- iNOS – індуцибельна NO-синтаза
- IP3 – інозитол-1,4,5-трифосфат
- IP3R – IP3-рецептори
- K2P – двопорові K⁺-канали
- KCNJ11 – ген, що кодує Kir6.2 субодиницю K_{ATP}-каналу

KCNJ8 – ген, що кодує Kir6.1 субодиницю K_{ATP} -каналу
 Kir6.1, Kir6.2, Kir6.x – пороутворюючі субодиниці K_{ATP} -каналу
 L-Cys – L-цистеїн
 MAPK – мітогенактивована протеїнкіназа
 MLCK – кіназа легкого ланцюга міозину
 MLCP – фосфатаза легкого ланцюга міозину
 MPST – ген, що кодує 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазу (3-MPST)
 NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
 NF- κ B – ядерний фактор каппа-B
 NOX – NADPH-оксидази
 NO-синтаза – нітрооксид синтаза
 NRF2 – транскрипційний фактор
 OXTR – рецептор окситоцину; ген, що кодує окситоцинові рецептори
 PG – простагландини
 PGF2 α – простагландин
 PIP2 – фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат
 PKA – протеїнкіназа A
 PKB – протеїнкіназа B
 PKC – протеїнкіназа C
 PKG – протеїнкіназа G
 PLC – фосфоліпаза C
 ROCK – Rho-кіназа
 SERCA – кальцієва АТФаза саркоплазматичного/ендоплазматичного ретикулуму
 SK – Ca²⁺-активовані K⁺ канали малої провідності
 SLO2.1 – натрійактивовані калієві канали
 Slo2.1/SLICK – Na⁺-активовані K⁺-канали
 SOD1 – ген, що кодує супероксиддисмутазу
 STIM – молекула стромальної взаємодії
 TASK-1 та TASK-2 і TREK-1 – двопорові K⁺-канали K2P

TLR4 – рецептори вродженого імунітету 4 типу

TNF- α – фактор некрозу пухлин-альфа

TRP – канали тимчасового рецепторного потенціалу

TRPV4 – механочутливі канали

β 2AR – β 2-адренергічний рецептор

АФА – активні форми азоту

АФК – активні форми кисню

ГМК – гладком'язові клітини

ДК – дієнові кон'югати

K_{АТФ}-канал – АТФ-чутливий калієвий канал

ЛПС – ліпополісахарид

МДА – малоновий діальдегід

міто-K_{АТФ} – АТФ-чутливий калієвий канал внутрішньої мембрани мітохондрій

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

СОД – супероксиддисмутаза

СР – саркоплазматичний ретикулум

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

цГМФ – циклічний гуанінмонофосфат

ВСТУП

Актуальність теми. Збереження фізіологічної функції матки ссавців є критичною умовою забезпечення репродуктивної здатності організму. Порушення репродуктивної функції у жінок є важливою та актуальною медико-біологічною проблемою. Одними із індукторів порушень функції матки є патологічні процеси, спричинені ендотоксинами бактеріального походження, зокрема ліпополісахаридами, що є основними компонентами зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Потрапляння в організм ззовні або утворення ендогенних ендотоксинів внаслідок розпаду бактеріальної оболонки призводить до значного пригнічення репродуктивної здатності тварин (Lu et al., 2022). Вроджений імунітет є першою ланкою захисту від бактеріальної інфільтрації. Для виявлення патогенів або їх компонентів імунні клітини оснащені рецепторами розпізнавання патерну (PRR), до яких належать Toll-подібні рецептори (TLR), а саме рецептори вродженого імунітету (TLR4), а також каналами тимчасового рецепторного потенціалу (TRP), що розпізнають ліпополісахарид і запускають запальну відповідь (Skrzypczak-Wiercioch and Sałat, 2022; Park and Lee, 2013). Остання супроводжується продукцією цитокінів, хемокінів і спричиняє інфільтрацію лейкоцитів у тканини матки та плаценти, що може спровокувати передчасні пологи та порушення імплантації (Lu et al., 2022; Грушка та ін., 2019 а; Kondratska et al., 2024; Variani et al., 2017). Зменшення експресії важливих для імплантації ембріона матричної металопротеїнази 2 та рецепторів прогестерону у критичний для імплантації період змінює сприйнятливність ендометрія і знижує репродуктивну здатність самиць через погіршення функції яєчників і порушення процесів фолікулогенезу та овуляції (Du et al., 2023; Vidne et al., 2018). Посилення оксидативного стресу, мітохондріальна дисфункція, зміни експресії білків і рецепторів, порушення метаболічного сигналювання при дії ліпополісахариду ускладнюють функціонування матки і значно порушують репродуктивну функцію ссавців (Lu et al., 2022; Kondratska et al., 2024; Грушка та ін., 2019 б;

Du et al., 2023; Bidne et al., 2018; Кондрацька та ін., 2020; Hadi et al., 2015). Відомо, що при ендотоксемії запальна реакція викликає зміну скорочувальної здатності міометрія, впливає на функціонування матки та її реакцію на дію гормонів (Ross et al., 2004). Важливою для підтримання репродуктивної функції матки є її фізіологічна скорочувальна здатність, регулятором якої є окситоцин. Запальні процеси можуть збільшувати чутливість міометрія матки до окситоцину, яка залежить від різних факторів, включаючи експресію відповідних рецепторів, гормональні взаємодії та фізіологічний стан органу. Зокрема, ендотоксини впливали на продукцію різних медіаторів, зокрема, ейкозаноїдів, які взаємодіяли з клітинами міометрія, а також на його функцію та чутливість до окситоцину (Yin et al., 2022; Ouwendijk, 1985). Індуковане ліпополісахаридом системне запалення модулювало внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, пов'язані з активацією рецепторів окситоцину, діючи на скорочувальну здатність матки (Yin et al., 2022; Veiga et al., 2015). Окситоцин відіграє вирішальну роль у стимулюванні скорочень матки під час пологів, а чутливість міометрія до окситоцину опосередковується експресією рецепторів до нього (Ross et al., 2004; Yulia and Johnson, 2014). Підвищення чутливості міометрія до окситоцину під час пологів є критичним для їх початку та фізіологічного перебігу. Експресія рецепторів окситоцину в міометрії змінюється протягом перебігу вагітності і регулюється стероїдними гормонами, розтягуванням матки плодом, який збільшується в розмірах, запаленням матки та іншими факторами (Yin et al., 2022; Yulia and Johnson, 2014). Ліпополісахарид впливає на продукцію ейкозаноїдів та інших медіаторів, що взаємодіють з клітинами міометрія та, як і запальна реакція, може змінювати їх чутливість до окситоцину (Yin et al., 2022). Ці рецептори експресуються на плазматичних мембранах клітин міометрія, а їх активація підвищує скоротливу активність міометрія матки. Ймовірно, що збільшення чутливості міометрія до окситоцину може корелювати зі збільшенням кількості окситоцинових рецепторів на мембранах ГМК. На сьогодні зміни окситоцинзалежної скоротливої активності міометрія матки в умовах ліпополісахаридіндукованої

ендотоксемії, способи попередження та корекції її порушень вивчені недостатньо. Дослідження чутливості міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії дає цінну інформацію про репродуктивну фізіологію та можливі ускладнення під час перебігу вагітності. Пошук механізмів попередження та зменшення патогенного впливу ліпополісахариду на функцію матки є актуальним та важливим напрямком досліджень сучасної фізіології та медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження в ході виконання дисертаційної роботи щодо зміни функції міометрія матки у щурів з експериментальною ендотоксемією виконувалися у рамках планових проєктів відділу імунофізіології Інституту ім. О.О. Богомольця НАН України за наступними темами: 2020-2023рр., «Роль аларміну амфотерну, сиртуїнів та наночастинок металів за умов імуноіндукованих розладів жіночої репродуктивної системи» (номер реєстрації: ДР № 0119U103964) та 2024-2028 рр., «Механізми та шляхи корекції регульованої загибелі клітин імунної (тимуса і лімфатичних вузлів) та репродуктивної (яєчників і сім'яників) систем» (номер реєстрації: ДР № 0124U001370).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи було дослідити чутливість міометрія матки щурів до окситоцину за показниками скоротливої активності та експресії окситоцинових рецепторів за умов ліпополісахаридіндукованої експериментальної ендотоксемії, а також оцінити ефективність фармакологічних підходів до попередження та корекції виявлених порушень.

Відповідно до мети роботи були поставлені такі **завдання**:

1. Дослідити вплив ліпополісахариду на скоротливу активність міометрія матки щурів в експериментах *ex vivo*.
2. Визначити окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки та експресію мРНК окситоцинових рецепторів у тканині

матки щурів з експериментальною ендотоксемією.

3. Дослідити експресію мРНК генів, що регулюють окисно-відновний гомеостаз міометрія матки щурів (H_2S -синтезуючі та антиоксидантні ферменти) та субдиниці Kir6.1 та Kir6.2 K_{ATP} -каналів за дії глутатіону та ЛПС.
4. Визначити маркери окисного стресу, активність NO-синтаз та вміст сірководню у тканинах матки та плазмі крові щурів з експериментальною ендотоксемією та при дії глутатіону.
5. З'ясувати вплив введення глутатіону *in vivo* на окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки за дії ліпополісахариду.
6. Дослідити ефекти активації K_{ATP} -каналів флокаліном на окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією.

Об'єкт дослідження: скоротлива активність міометрія матки у щурів.

Предмет дослідження: вплив ліпополісахариду на скоротливу активність смужок міометрія, ефекти окситоцину та механізми протекції.

Методи дослідження. У роботі використовували фізіологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні та статистичні методи дослідження. До фізіологічних методів відносяться дослідження функціонального стану міометрія за різних експериментальних умов, що проведені на приладі для тензометричного вимірювання реакцій скорочення-розслаблення м'язових препаратів. На ізольованих смужках міометрія матки визначали такі показники: амплітуда скорочень, базальний тонус, частота скорочень, тривалість скорочення, тривалість пауз між скороченнями, тривалість скоротливого циклу, частота скорочень, площа під кривою скорочення, максимальна швидкість скорочення ($dF/dt \max$), максимальна швидкість розслаблення ($-dF/dt \max$). У роботі були застосовані молекулярно-генетичні методи: метод полімеразної

ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі (Real-time) та зворотна транскрипція. Зворотну транскрипцію проводили за допомогою набору для синтезу кДНК RevertAid First Strand (Thermo Fisher Scientific, США). Для визначення експресії мРНК генів OXTR, SOD1, CAT, MPST, CTH, KCNJ8, KCNJ11 та ACTB, що кодують окситоцинові рецептори, супероксиддисмутазу, каталазу, 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазу (3-MPST), цистатіонін-γ-ліази (CSE), субодиниці Kir6.1 і Kir6.2 АТФ-чутливих калієвих каналів (K_{ATФ}-каналів), а також β-актин були застосовані наступні праймери: OXTR (Rn00563503_m1), SOD1 (Rn00566938_ml), CAT (Rn00560930_ml), MPST (Rn00593744_m1), CTH (Rn00567128_m1), KCNJ8 (Rn01492857_m1), KCNJ11 (Rn01764077_s1) та β-актину ACTB (Rn00667869_m1). Біохімічними методами визначали маркери оксидативного стресу (супероксидний радикал *O₂, гідроксильний радикал *OH, пероксид водню H₂O₂) та перекисного окиснення ліпідів (дієнові кон'югати та малоновий діальдегід), показники, що характеризують синтез оксиду азоту (активність ендотеліальної та індукційної NO-синтази), а також вміст сірководню у тканинах міометрія матки та плазмі крові щурів. У наших дослідженнях використано модель ліпополісахаридіндукованого імуноопосередкованого ушкодження, яку розробили і запатентували у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, і застосована нами для щурів (Shepel et al., 2018; Patent of Ukraine No.139296 from December 26, 2019). Ліпополісахарид вводили внутрішньоочеревинно у дозі 3 мг/кг за добу до виведення тварин з експерименту. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики комп'ютерних програм «Excel 2000» і Origin 7.0 («Microcall Inc.», США).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше показано, що при внутрішньоочеревинній ін'єкції ліпополісахариду щурам у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту значно у 3,1 та 2,3 раза збільшувалася окситоциніндукована амплітуда скорочень та базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки, що асоціювалося з посиленням у 4,6 раза експресії мРНК окситоцинових

рецепторів у тканині матки. Така доза введеного щурам ліпополісахариду супроводжувалася значною інтенсифікацією окисного стресу, про що свідчило збільшення його маркерів, активних форм кисню та продуктів перекисного окиснення ліпідів у тканині матки, а також у плазмі крові. При цьому у тканині матки значно збільшувалася активність індукцйбельної NO-синтази і, навпаки, пригнічувався конститутивний синтез оксиду азоту. У плазмі крові значно збільшувався вміст метаболічного регулятора газотрансмітера та ендогенного антиоксиданта сірководню. Вперше показано, що за даної експериментальної моделі ліпополісахарид призводив до збільшення у 3,3 раза у тканині матки щурів експресії мРНК генів, що кодують антиоксидантний фермент каталазу, а також збільшував у 5,8 разів експресію H₂S-синтезуючого фермента CSE та у 2,4 раза – Kir6.1-субодиницю K_{ATФ}-каналів. При цьому експресія антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази була зменшена. Таким чином, ранні етапи дії ліпополісахариду характеризувалися, з одного боку, розвитком окисного стресу та збільшенням експресії окситоцинового рецептора, а з іншого – активацією деяких захисних процесів в організмі.

Вперше показано, що внутрішньоочеревинне введення глутатіону у дозі 52 мг/кг двічі: за годину до введення ліпополісахариду та через добу, дає змогу попередити його значний патогенний вплив та суттєво зменшити окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки через зменшення у тканині матки експресії окситоцинових рецепторів та, можливо, через інші механізми. Амплітуда і частота скорочень, а також базальний тонус міометрія у цих щурів відновлювалися до контрольних значень. Глутатіон нормалізував експресію окситоцинових рецепторів, антиоксидантних та H₂S-синтезуючих ферментів, показники окисного стресу та активність NO-синтаз в тканині матки.

Поряд з цим, активація у міометрії матки K_{ATФ}-каналів флокаліном значно зменшувала окситоциніндуковану скоротливу активність вже на тлі введеного ліпополісахариду. Вперше показано, що фармакологічний активатор K_{ATФ}-каналів флокалін дозозалежно зменшував підвищену окситоцином скоротливу

активність міометрія матки у щурів з експериментальною ендотоксемією, зокрема, приріст амплітуди окситоциніндукованих скорочень при додаванні флокаліну у концентраціях 10 мкмоль/л зменшувався на 122%, частота скорочень – на 47%, а приріст базального тонусу – на 53%. Викладені у дисертаційній роботі результати досліджень свідчать про можливе застосування антиоксиданта глутатіону та активації K_{ATP} -каналів для попередження порушень репродуктивної функції тварин, викликаних дією структурних компонентів бактеріальної стінки.

Практичне значення отриманих результатів.

Збереження фізіологічної функції матки ссавців, зокрема скоротливої функції гладких м'язів міометрія, є важливою умовою забезпечення репродуктивної здатності організму, а її порушення у жінок є актуальною медико-біологічною проблемою. Отримані під час виконання дисертаційної роботи експериментальні результати та їх теоретичне обґрунтування щодо попередження та зменшення патогенетичного впливу ліпополісахариду на репродуктивну функцію щурів мають важливе практичне і теоретичне значення. Викладені в дисертаційній роботі результати досліджень свідчать про можливе застосування антиоксиданта глутатіону та активації K_{ATP} -каналів при експериментальній ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин та створення нових підходів для застосування в терапевтичних цілях. Важливим фактором цього є природний механізм підтримання фізіологічної функції матки та її захисту від пошкоджуючого впливу бактеріальних ендотоксинів та викликаних цим метаболічних зсувів, оскільки як глутатіон, так і K_{ATP} -канали сарколемальних і мітохондріальних мембран є ендогенними механізмами захисту та регуляції гомеостазу.

Теоретичне значення результатів дослідження полягає у використанні отриманих під час виконання дисертаційної роботи результатів для подальших наукових досліджень, а також у введенні нового матеріалу в освітній процес, зокрема, у спецкурсах та лекціях для навчання студентів відповідного профілю.

Особистий внесок здобувача. Формулювання назви роботи, мети та завдань досліджень, розробка експериментальної моделі, протоколів досліджень та обговорення отриманих результатів проводилися спільно з науковим керівником, д-ром. біол. наук, професором Р. І. Янчієм. Внесок автора в отримані експериментальні матеріали дисертації є основним. Усі результати, наведені у дисертаційній роботі, зібрані та викладені безпосередньо автором. Мету, завдання роботи, методи досліджень, аналіз літературних та отриманих матеріалів проведено, опубліковано та викладено у цій дисертаційній роботі особисто. Обрахунок, оформлення та аналіз результатів, статистична обробка отриманих даних, написання всіх розділів дисертаційної роботи, статей та тез, а також аналіз специфічної літератури здійснював автор. Автор висловлює подяку колегам із відділу імунофізіології та фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, а також Івано-Франківського національного медичного університету за надані консультації та допомогу. Співучасть колег автора була відзначена у спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертаційної роботи були представлені на таких вітчизняних та міжнародних конференціях, конгресах та симпозіумах:

1. **Струтинський В. Р., Янчій Р. І.** Вплив ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки. Матеріали ІХ Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охорона здоров'я України», присвяченого 100-річчю української патологічної фізіології. Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024 р., 2024: 201–203.
2. **Струтинський В. Р., Янчій Р. І.** Вплив ліпополісахариду на спонтанну скоротливу активність ізольованих смужок матки. Матеріали науково-практичної конференції «XXIII читання ім. В.В. Підвисоцького», м. Одеса, 16-17 травня 2024 року.

3. **Струтинський В. Р.,** Струтинський Р. Б., Янчій Р. І. Вплив активації K_{ATP} каналів на окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів із експериментальною ендотоксемією. Тези доповідей Міжнародної конференції з нейронаук та Наукових читань, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології «NeuroConference 2024», 19-21 листопада 2024 року на базі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.
4. **Струтинський В. Р.,** Янчій Р. І. Глутатіон попереджує ліпополісахаридіндуковане підвищення експресії окситоцинових рецепторів та ефектів окситоцину на скоротливу функцію міометрія матки. XXIV-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (15–16 травня 2025 року). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2025. – 220 с.
5. **Струтинський В. Р.,** Дячук О. І., Мись Л. А., Янчій Р. І. Скоротлива активність міометрія матки щурів за умов ендотоксемії модулюється експресією окситоцинових рецепторів та ATP -чутливими калієвими каналами. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «БАБЕНКІВСЬКІ ЧИТАННЯ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ТЕРАПІЇ», присвяченої пам'яті академіка Георгія Овксентійовича Бабенка, 80-річчю Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, 30–31 жовтня 2025: 167–168.

За участь у роботі ІХ Національного конгресу патофізіологів України та двох науково-практичних конференціях з міжнародною участю отримав три сертифікати учасника:

1. СЕРТИФІКАТ учасника у роботі ІХ Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України», присвячений 100-річчю української патологічної фізіології, Івано-Франківськ, 19–21 вересня 2024 року. Загальний обсяг: 18 годин (0,6 кредитів ЄКТС)

2. СЕРТИФІКАТ учасника науково-практичної конференції «XXIV–і читання ім. В. В. Підвисоцького, м. Одеса, 15–16 травня 2025 року.
3. СЕРТИФІКАТ учасника науково-практичної конференції з міжнародною участю «БАБЕНКІВСЬКІ ЧИТАННЯ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ТЕРАПІЇ» присвячена пам'яті академіка Георгія Овксентійовича Бабенка, 80-річчю Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, 30-31 жовтня 2025 р.

Результати роботи також були представлені на семінарі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України 2 квітня 2026 р.

Публікації. За експериментальними результатами, отриманими при виконанні дисертаційних досліджень опубліковано 10 наукових праць, а саме: 5 статей у фахових журналах з переліку МОН України, індексованих у наукометричній базі даних наукових цитувань Scopus, які за класифікацією SCImago Journal Country & Rank відносяться до квартилю Q4; та 5 тез, одні з яких опубліковані у фаховому журналі, що індексований у наукометричній базі даних Scopus, та має за класифікацією SCImago Journal Country & Rank квартиль Q4, а також у 4-х збірниках тез конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладені на 171 сторінці, які містять: «Анотацію» (на двох мовах), «Вступ», «Огляд літератури», «Матеріали та методи», «Результати та їх обговорення», «Узагальнення результатів досліджень», «Висновки» та «Список використаних джерел», що включає 201 джерело літератури, та «Додаток». Робота містить: 45 рисунків і 1 таблицю.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Структура та регуляція скорочення й розслаблення матки

1.1.1. Анатомічно-гістологічна характеристика матки.

Структура матки у гризунів, зокрема у щурів, має специфічні анатомічні та гістологічні особливості, які відрізняють її від матки людини та інших видів. Матка щурів належить до типу дворогих (bicornuate) або, точніше, подвійних (duplex) маток (Boyd et al., 2018). Вона складається з двох маткових рогів, шийки і тіла матки (рис.1.1). Маткові роги – це латеральні відділи, які частково зливаються у каудальному напрямку. У рогах матки відбувається імплантація зародків на декілька місць імплантації (Malik et al., 2021). У щурів є одна шийка (cervix), але, на відміну від мишей, крізь неї проходять два окремі канали, по одному для кожного маткового рогу. Ці канали відкриваються у вагінальний просвіт (Boyd et al., 2018). У щурів немає істинного тіла матки (corpus) у звичному розумінні; роги залишаються розділеними, але з'єднаними зовнішньою оболонкою в каудальній частині. Матка підвішена до дорсальної стінки тіла за допомогою мезометрію (частина широкої зв'язки матки), в якому проходять кровоносні та лімфатичні судини, а також нерви (Boyd et al., 2018).

Стінка матки щура складається з трьох основних шарів: ендометрію, епітелію і строми. Ендометрій (внутрішній шар) – це слизова оболонка, що вистилає порожнину матки. Епітелій представлений простим циліндричним епітелієм, який утворює розгалужені трубчасті залози, що заглиблюються в строму. Строма складається з пухкої ретикулярної сполучної тканини з великою кількістю дрібних поліедричних клітин (Boyd et al., 2018). Морфологія ендометрію змінюється залежно від стадії естрального циклу (проеструс, еструс, метеструс, діеструс). Наприклад, у проеструсі матка розтягнута і гіперемована, спостерігаються мітози в епітелії (Boyd et al., 2018).

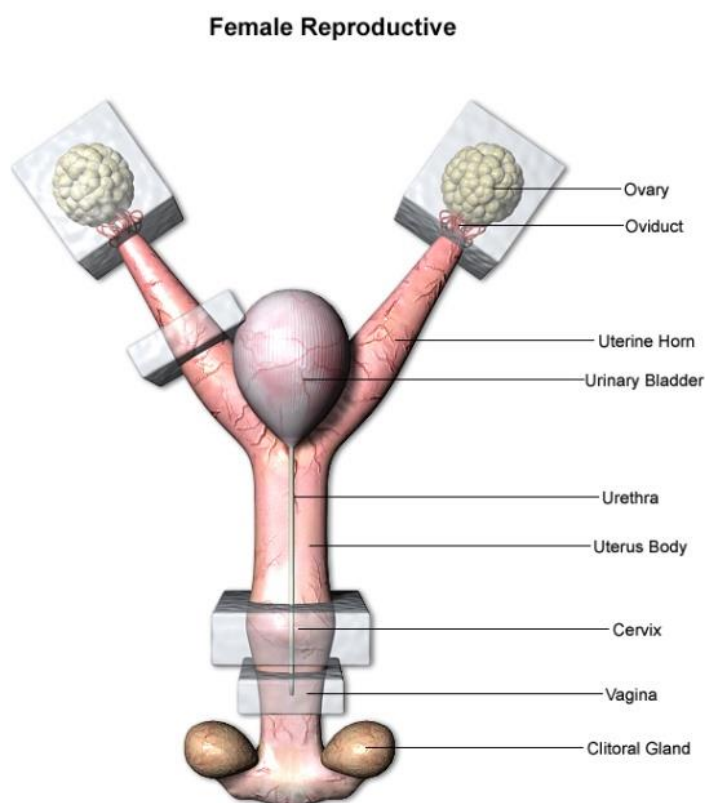


Рис. 1.1. Загальна анатомічна будова матки щура (National Institute of Environmental Health Sciences, <https://www.niehs.nih.gov/research/resources/visual-guides/guides/female-repro>)

Міометрій – це товстий м'язовий шар, який забезпечує скорочення матки. У гризунів шари міометрію чітко розмежовані: 1) внутрішній шар складається з гладком'язових волокон, розташованих циркулярно, що може забезпечувати перистальтичні рухи; 2) зовнішній шар складається з гладком'язових волокон, розташованих поздовжньо (Malik et al., 2021; Aguilar and Mitchell, 2010). Між внутрішніми та зовнішніми м'язовими шарами знаходиться прошарок пухкої, добре васкуляризованої сполучної тканини, що називається *stratum vasculosum*. У щурів відсутні міометріальні залози, які можуть зустрічатися у деяких ліній мишей (Boyd et al., 2018). Зовнішній шар чи периметрій – це зовнішня серозна оболонка, яка покриває матку зовні (Malik et al., 2021; Boyd et al., 2018). Гладком'язові клітини (ГМК) – основні скоротливі одиниці міометрію, які мають веретеноподібну форму, одне центральне ядро і щільно упаковані

міофіламентами (актином і міозином) (Aguilar and Mitchell, 2010; Hanuman et al., 2023; Wray and Arrowsmith, 2021). У матці щурів актину приблизно у 6 разів більше, ніж міозину (Aguilar and Mitchell, 2010). Клітини між собою з'єднані щільними контактами, основним білком яких є коннексин-43. Кількість цих контактів значно збільшується перед пологами, перетворюючи міометрій на функціональний синцитій для синхронізованих скорочень (Aguilar and Mitchell, 2010; Hanuman et al., 2023; Malik et al., 2021). У щурів скорочення часто ініціюється на кінці маткового рогу і поширюється у напрямку до шийки (перистальтичний тип) (Dodds et al., 2015; Malik et al., 2021). Хоча специфічні пейсмейкерні клітини (подібні до інтерстиціальних клітин Кахаля в кишківнику) описані як ICLC (interstitial Cajal-like cells) або телоцити, їх точна роль як водіїв ритму в міометрії щурів залишається предметом досліджень (Dodds et al., 2015; Aguilar and Mitchell, 2010; Hanuman et al., 2023). У зоні переходу від рогів/тіла матки до шийки циліндричний епітелій ендометрія змінюється на багат шаровий плоский епітелій, який вистилає цервікальні канали та є продовженням епітелію піхви. Стінка шийки матки містить більше колагенових волокон порівняно з рогами (Boyd et al., 2018). Під час вагітності матка щурів зазнає змін, включаючи гіпертрофію (збільшення розміру клітин) та гіперплазію (збільшення кількості клітин) міометрію (Hanuman et al., 2023).

1.1.2. Спонтанна скоротлива активність міометрія матки.

Для ГМК міометрія матки характеризується спонтанною скоротною активністю, яка регулюється взаємодією гормонів, іонних каналів, рецепторів та сигнальних молекул, що змінюється протягом циклу, вагітності та під час пологів (Wray and Arrowsmith, 2021). Головну роль у цих процесах скорочення м'язів відіграє Ca^{2+} , зокрема, його цитоплазматична концентрація (Shuba et al., 1975, 2006; Ganitkevich et al., 1986). Її збільшення викликає скорочення, зменшення — розслаблення ГМК. У цих процесах регуляції задіяна низка іонних каналів: кальцієві і калієві, потенціалкеровані Na^+ -канали (SCN), канали витоку Na^+ , неселективні канали (NALCN), катіонні канали, що активуються

гіперполяризацією, натрієва помпа — Na^+ - K^+ -АТФаза (Wray and Arrowsmith, 2021; Shuba et al., 2006; Tsymbalyuk et al., 2024 a, 2025; Veklich et al., 2023 б; Maliuk et al., 2025).

1.1.2.1. Механізми скорочення міометрія матки. Центральна роль іонів Ca^{2+} , поширення збудження.

У механізмі скорочення міометрія матки закладена складна взаємодія електричних сигналів, іонів кальцію та метаболічних процесів, що регулюються різними сигнальними шляхами за участю нейромедіаторів та гормонів. Основним тригером скорочення є підвищення концентрації вільного внутрішньоклітинного кальцію ($[\text{Ca}^{2+}]_i$), а критична роль при скороченні міометрія відіграє Ca^{2+} -залежне фосфорилування міозину (Shuba et al., 2006; Tsymbalyuk et al., 2023, 2024 б; Veklich et al., 2023 а) (рис.1.2). Скорочувальна здатність гладких м'язів зумовлена тимчасовим збільшенням $[\text{Ca}^{2+}]_i$, який зв'язується з кальмодуліном, при цьому комплекс Ca^{2+} -кальмодулін активує фермент – кіназу легкого ланцюга міозину (MLCK) (Aguilar and Mitchell, 2010; Danylovych H and Danylovych, 2024; Malik et al., 2021; Wray and Arrowsmith, 2021; Somlyo and Somlyo, 1994; Kosterin et al., 2019). Ця кіназа фосфорилує регуляторні легкі ланцюги міозину, що дає їм змогу гідролізувати АТФ, взаємодіяти з актином і здійснювати "гребкові" рухи, що призводять до скорочення комплексу актин-міозин (Hanuman et al., 2023). Зменшення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ дезактивує MLCK, надаючи змогу міозину дефосфорилуватися фосфатазою легких ланцюгів міозину (MLCP), що призводить до розслаблення м'яза (Wray and Arrowsmith, 2021; Malik et al., 2021; Porta et al., 2023). Для ініціації скорочення у міометрії щурів $[\text{Ca}^{2+}]_i$ збільшується двома шляхами: надходження в клітину переважно через потенціалзалежні Ca^{2+} -канали L-типу плазматичної мембрани та вивільнення із внутрішньоклітинних депо. Одним із яких є саркоплазматичний ретикулум (СР), з якого кальцій вивільняється при активації IP_3 -рецепторів (IP_3R), зокрема при дії окситоцину (рис.1.2), та, в меншій мірі, ріанодинових рецепторів (Danylovych H and Danylovych, 2024;

Porta et al., 2023; Wray and Arrowsmith, 2021; Aguilar and Mitchell, 2010).

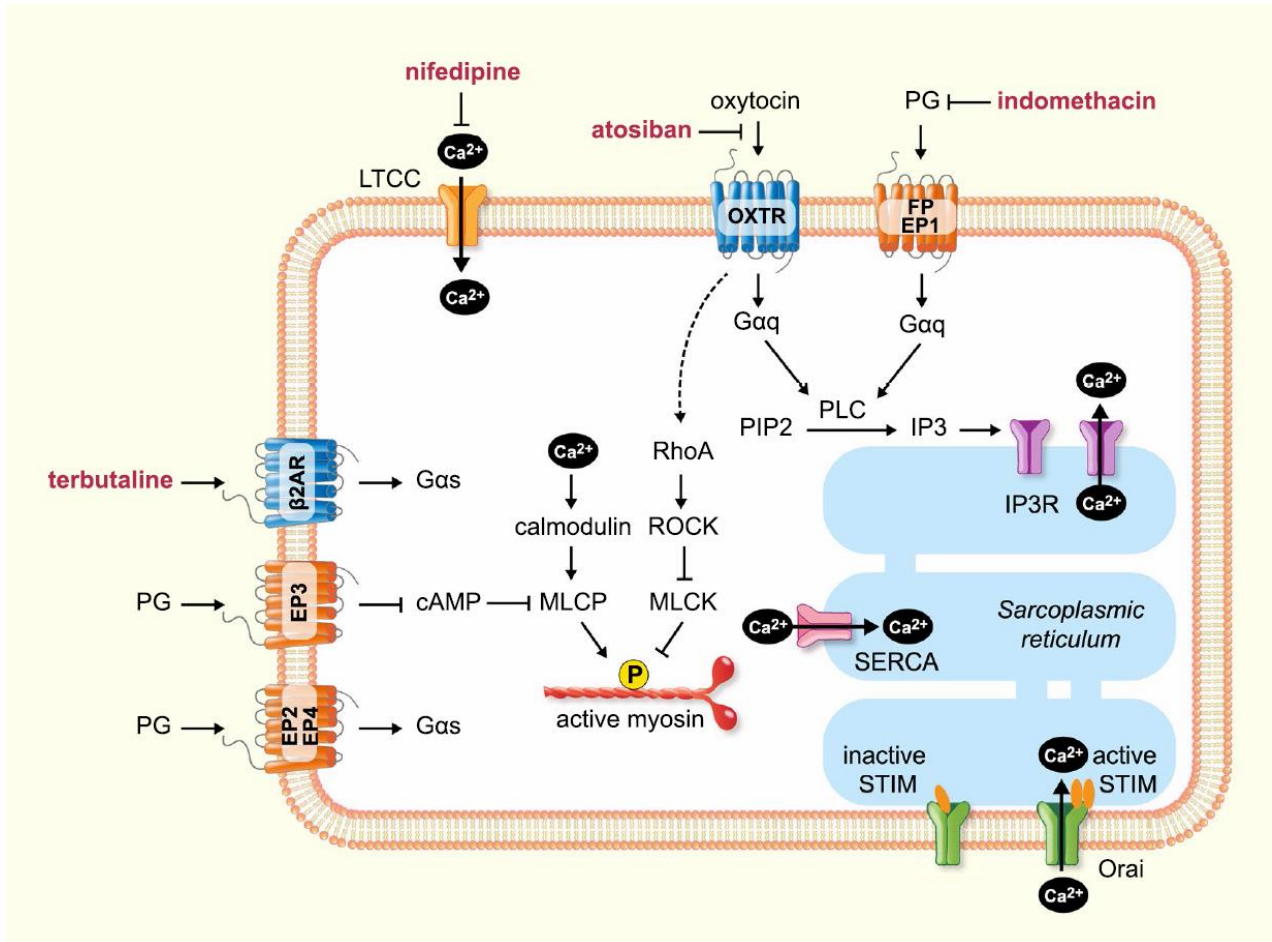


Рис. 1.2. Механізми, що відповідають за скорочення матки (Malik et al., 2021). Транспорт Ca^{2+} у клітину може відбуватися через потенціалзалежні Ca^{2+} -канали (LTCC) та STIM/Orai. Також Ca^{2+} вивільнюється із саркоплазматичного ретикулулу через IP3R, збільшуючи $[Ca^{2+}]_i$, який сприяє фосфорилуванню міозину, що забезпечує скорочення матки. Гормони та токолітичні агенти модулюють фосфорилування міозину через шляхи, опосередковані G-білком-рецепторами. цАМФ – циклічний АМФ; EP – рецептори простагландину E 1-4; FP – рецептор простагландину F; IP₃ – інозитолтрифосфат; IP3R – рецептор IP3; LTCC – кальцієвий канал L-типу; MLCK – кіназа легкого ланцюга міозину; MLCP – фосфатаза легкого ланцюга міозину; OXTR – рецептор окситоцину; PG – простагландини; PIP2 – фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат; PLC – фосфоліпаза C; ROCK – Rho-кіназа; SERCA – кальцієва АТФаза саркоплазматичного/ендоплазматичного ретикулулу; STIM – молекула стромальної взаємодії; $\beta 2AR$ – $\beta 2$ -адренергічний рецептор

При активації IP₃-рецепторів CP вивільняється Ca²⁺, і за зменшення його концентрації у просвіті CP відбуваються конформаційні зміни білків молекул стромальної взаємодії (STIM), розташованих на мембрані CP. STIM активує білок каналу, активованого вивільненням Ca²⁺ (CRAC або Orai) та Ca²⁺-канали транзиторного рецепторного потенціалу (TRPC), що розташовані в плазматичній мембрані, та збільшує вхід Ca²⁺ у клітину (Putney, 2018).

Скорочення міометрія матки викликають також простагландини, ацетилхолін та механочутливі канали (TRPV4). Простагландин PGF_{2α} стимулює скорочення через FP-рецептори, діючи подібно до окситоцину (через Gq-білки) (Engstrøm et al., 2000). Гіпотонічний стрес (набряк) міоцитів міометрія матки у щурів може посилювати скорочення через активацію каналів TRPV4, які сприяють входу кальцію (Moroz et al., 2022).

Для індукції скорочення необхідна деполяризація мембрани міоцитів. У щурів наприкінці вагітності потенціал спокою цитоплазматичної мембрани міоцитів матки стає менш негативним (з -75 мВ до -50 мВ), що підвищує їх збудливість. У щурів скорочення часто зароджуються в так званій оваріальній секції в яєчниковому кінці маткового рогу і перистальтично поширюються. Існують докази існування інтерстиціальних клітин (подібних до клітин Кахаля, m-ICLC), які можуть модулювати цей ритм, хоча самі гладком'язові клітини також мають властивості водіїв ритму. Координація поширення електричного сигналу між клітинами забезпечується щілинними контактами (gap junctions), утвореними білком конексином-43 (Tabb et al., 1992). Їх кількість різко зростає перед пологами, перетворюючи матку на функціональний синцитій для синхронного скорочення. Ці шляхи з низьким опором дозволяють електричним сигналам проходити через матку (Miyoshi et al., 1996). Виявлено, що в міометрії невагітних та середніх термінів вагітності щілинних контактів мало чи взагалі відсутні, проте їх кількість зростає під кінець терміну вагітності. Індукція передчасних пологів за допомогою RU486 або простагландину E₂ спричиняла утворення щілинних контактів у щурів та морських свинок. (Malik et al., 2021; Hanuman et al., 2023).

Таким чином, скорочення міометрія матки щура є результатом скоординованої деполяризації мембрани (часто через закриття калієвих каналів), відкриття кальцієвих каналів, підвищення внутрішньоклітинного Ca^{2+} та активації актин-міозинового комплексу, що поширюється по всьому органу завдяки щілинним контактам.

1.1.2.2. Механізми розслаблення міометрія матки. Роль калієвих каналів, циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ), протеїнкіназ РКА та PKG, кальцієвих насосів SERCA та PMCA.

Механізми релаксації міометрія щурів включають складну взаємодію іонних каналів, внутрішньоклітинних месенджерів (переважно цАМФ і цГМФ) та гормональної регуляції, що спрямовано на зменшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) або зменшення чутливості скоротливого апарату до кальцію. Дилатація матки є результатом паралельних та взаємодіючих механізмів, які координовано посилюються під час вагітності (Kosterin et al., 2019; Yuan et al., 2007).

Роль калієвих каналів та гіперполяризації мембрани.

Калієві канали відіграють центральну роль у забезпеченні релаксації матки та підтриманні її у стані спокою протягом вагітності. Основна функція цих каналів полягає у створенні вихідного струму йонів калію, що призводить до гіперполяризації мембрани, закривання потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу та зменшення збудливості міоцитів. Внаслідок цього відбувається розслаблення гладеньких м'язів. Підтримка негативного мембранного потенціалу спокою (гіперполяризація) запобігає відкриванню потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів L-типу і є критичною для релаксації (Malik et al., 2021; Wray and Arrowsmith, 2021). У щурів ідентифіковано кілька важливих типів калієвих каналів.

АТФ-чутливі калієві канали.

Особливістю цих каналів є їхня властивість відкриватися у відповідь на зменшення внутрішньоклітинної концентрації АТФ нижче мілімолярних значень (Ngo et al., 2013; Nichols, 2006; Strutynskyi, 2019). K_{ATP} -канали вважаються центральними метаболічними сенсорами клітин щодо їх енергозабезпечення (Nichols, 2006; Olson and Terzic, 2010). Відкривання цих каналів є одним із основних ендогенних механізмів захисту клітини при зниженні її енергоресурсів (Strutynskyi, 2019). Ці високочутливі до вмісту АТФ молекулярні структури відіграють виняткову роль у синхронизації метаболізму та електричної активності клітин, регулюють потенціалзалежні мембранні функції та підтримують гормональний гомеостаз (Olson and Terzic, 2010; Teshima et al., 2003; Wickenden, 2002; Harel et al., 2015; Strutynskyi, 2019). K_{ATP} -канали плазматичної мембрани модулюють амплітуду та тривалість скорочень, в т.ч. міометрія матки щурів (Wray and Arrowsmith, 2021), тобто пов'язують метаболічний стан клітини з її електричною активністю. Система K_{ATP} -каналів цитоплазматичних та мітохондріальних клітинних мембран є фізіологічним ендогенним регулятором перебігу вагітності і пологів. Їх активація призводить до гіперполяризації, зменшення вмісту цитоплазматичного кальцію і здатності запобігати небажаному під час вагітності посиленню скоротливої активності міометрія, яке може мати патологічні наслідки: зокрема, порушення нідації зиготи та перебігу вагітності [Hong 2016]. Збільшення експресії K_{ATP} -каналів під час вагітності є фізіологічним стримуючим механізмом цих порушень. З іншого боку, у тканині матки під час пологів гальмується експресія цих каналів, що збільшує потенціал стимуляторів скоротливої активності міометрія, зокрема окситоцину (Kim et al., 2018; Curley et al., 2002; Xu et al., 2011). У тканині міометрія матки, в т. ч. у людей, показано експресію мРНК Kir6.1, Kir6.2, SUR1 і SUR2B субодиниць K_{ATP} -каналу (Curley et al., 2002; Xu et al., 2011). Щодо їх комбінації, то переважна більшість досліджень свідчить, що K_{ATP} -канали міометрія матки складаються з субодиниць Kir6.1 і SUR2B (Kim et al., 2018; Curley et al., 2002; Xu et al., 2011). Du та ін. (Du et al., 2013) повідомили про

підвищення регуляції SUR2B/Kir6.1 з віком жінок та припустили, що зміни рівнів експресії SURx та Kir6.x можуть сприяти складнішим пологам при першій вагітності зі збільшенням віку породіль. Відкривання цих каналів призводило до гіперполяризації та розслаблення, захищаючи матку від гіперконтрактури. Активатори цих каналів (наприклад, діазоксид, пінацидил) є відомими релаксантами міометрія (Tsymbalyuk and Vadzyuk, 2020; Wray and Arrowsmith, 2021).

Одним із важливих механізмів захисту при активації K_{ATP} -каналів мітохондріальних мембран (міто- K_{ATP} -каналів) полягає в зменшенні входу в мітохондрію кальцію та попередженні її перенавантаження цим іоном (Wang and Ashraf, 1999; Holmuhamedov et al., 1998; Strutynskyi, 2019; Storey et al., 2013). Відкривання цих каналів супроводжується входом калію в матрикс, деполіризацією внутрішньої мітохондріальної мембрани (зменшенням її потенціалу) та інгібуванням потенціалзалежного кальцієвого уніпортера (Holmuhamedov et al., 1998). Це попереджує надмірне накопичення кальцію в мітохондріях (Murata et al., 2001), посилює їх резистентність до цього іона (Holmuhamedov et al., 1998; Storey et al., 2013; Halestrap et al., 2004; Murata et al., 2001) та сприяє збереженню функції органел за патологічних умов. Відкривання міто- K_{ATP} -каналів пригнічує утворення активних форм кисню (АФК) і азоту (АФА), запобігає відкриванню мітохондріальної транспортної пори високої провідності, апоптозу і некрозу (Wang and Ashraf, 1999; Strutynskyi, 2019; Teshima et al., 2003; O'Rourke, 2000). Водночас розташовані на внутрішній мембрані мітохондрій міто- K_{ATP} -канали, як і K_{ATP} -канали плазматичної мембрани, виконують важливу функцію в тканині міометрія, визначаючи швидкість релаксації, тим самим регулюючи тривалість скорочення матки, викликаного окситоцином. Цей процес може бути опосередкований регуляторним впливом міто- K_{ATP} -каналів на процеси накопичення йонів Ca^{2+} мітохондріями міоцитів. Дослідження на щурах показали, що їхнє пригнічення селективним інгібітором цих каналів, 5-гідроксидеканоатом, сповільнює фазу розслаблення м'яза, що свідчить про їх

роль у регуляції кінетики релаксації та поглинання кальцію мітохондріями. Активатор $K_{ATФ}$ -каналів діазоксид у діапазоні концентрацій 50–200 мкМ призводив до зменшення вдвічі площі під окситоциніндукованими скороченнями (Tsymbalyuk and Vadzyuk, 2020). Ця сполука також викликала зменшення амплітуди скорочень та значне збільшення максимальних швидкостей фаз посилення та зниження сили окситоцин-індукованих скорочень. Обидва типи $K_{ATФ}$ -каналів, плазматичної та мітохондріальної мембрани, в міометрії невагітних щурів відіграють модулюючу роль у формуванні скоротливої відповіді на окситоцин. Ці канали беруть участь у регуляції скоротливої функції міометрія, модулюючи амплітуду скорочень, здатність до тривалої підтримки напруги та кінетику процесів скорочення та розслаблення (Tsymbalyuk and Vadzyuk, 2020; Wray and Arrowsmith, 2021).

Потенціалзалежні калієві канали (Kv).

Kv-канали включають підтипи каналів Kv4 (зокрема Kv4.3), Kv7 (KCNQ) та Kv11 (hERG), які відіграють важливу роль у регуляції спонтанної активності та підтримці потенціалу спокою у міометрії щурів. Kv-канали відповідають за тривалість скорочення. Kv4.3 відповідальні за швидку реполяризацію потенціалу дії. Їх активність сприяє підтримці періодів розслаблення між скороченнями. Експресія Kv4.3 зменшується наприкінці вагітності, що сприяє підвищенню збудливості перед пологами. Kv7 та Kv11 сприяють підтриманню негативного потенціалу спокою. Канали Kv7 були ідентифіковані в різних гладких м'язах (Diochot et al., 1999), включаючи міометрій мишей та людей. Активатори Kv7 (наприклад, ретигабін) викликають розслаблення міометрія. Міометрій людини експресує KCNQ1–4, в мишей експресуються усі п'ять KCNQ. Експресія каналів та субодиниць змінювалася під час вагітності: Kv7.3 домінував на ранніх термінах вагітності, а Kv7.1, Kv7.4 та Kv7.5 – наприкінці вагітності. Рівень KCNE2 збільшувався ближче до терміну пологів, тоді як KCNE3 та KCNE5 були знижені в цей час, а KCNE4 високо експресувався протягом усієї вагітності. Коли у мишей викликали передчасні пологи,

спостерігалось генералізоване пригнічення більшості ізоформ KCNQ та KCNE. У міометрії людини також найбільше експресується Kv7.1 (McCallum et al., 2011; Wray and Arrowsmith, 2021).

Функціонально важливими для міометрія є потенціалзалежні Kv11.1-канали, можливо, навіть більше, ніж Kv7-канали (87). Канали ether-à-go-go (EAG) – це внутрішньо випрямляючі потенціалзалежні калієві канали, що кодуються родиною генів KCNH та їх допоміжними субодиницями KCNE. Існує три члени родини EAG, і один з них, який називається геном, пов'язаним з EAG (ERG; Kv11), знаходиться в гладких м'язах. Існує три ERG, 1–3, що кодуються KCNH2, KCNH6 та KCNH7, які продукують канали Kv11.1, Kv11.2 та Kv11.3. Існує варіант сплайсингу ERG1, що дає ERG1a та ERG1b (Vandenberg et al., 2012), який був виявлений у міометрії мишей. Всі ERG продукують низькопорогові калієві струми, що регулюють збудливість. Найбільш помітне відкриття було зроблено Шібасакі (Shibasaki, 1987), який описав початковий «гачок» під час запису струму деактивації. Цей гачок виникає тому, що при деполяризації відкритий стан каналу характеризується швидкою залежною від напруги інактивацією. При гіперполяризації інактивація швидко знімається, а струм збільшується. Це гачок, і він відбувається, поки канал ще відкритий, перш ніж він деактивується. Як і в інших тканинах, переходи станів каналу створюють особливу кінетику, але мають прискорену швидкість деактивації в гладких м'язах, де Kv11.1-канали сприяють підтримці потенціалу спокою з порогом активації -60 мВ та пригнічують підвищення збудливості мембрани. (Wray and Arrowsmith, 2021).

Ca²⁺-активовані калієві канали (BKCa та SK) великої і малої провідності.

Ці канали реагують на зміни $[Ca^{2+}]_i$ і діють як механізм "негативного зворотного зв'язку" для обмеження скорочення, тобто відповідають за тривалість скорочення. BKCa (канали великої провідності, Slo1) активуються при підвищенні концентрації Ca^{2+} або деполяризації мембрани, викликаючи

реполяризацію та розслаблення (Aguilar and Mitchell, 2010; Wray and Arrowsmith, 2021). Вони є мішенню для багатьох токолітичних агентів (речовин, що розслаблюють матку). Агоністи β -адренорецепторів (через цАМФ/РКА) та оксид азоту (через цГМФ/PKG) активують ВКСа, сприяючи релаксації міометрія. У вагітних щурів мелатонін посилює розслаблювальну дію ізопреналіну саме через вплив на ВКСа, тоді як у невагітних ефект може бути протилежним (Steffens et al., 2003; Wray and Arrowsmith, 2021). Хоча у щурів відсутні кальцієві "спалахи" (локальні викиди Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму через ріанодинові рецептори), які зазвичай активують ці канали в інших гладких м'язах (Malik et al., 2020), ВКСа канали залишаються важливою мішенню для релаксації, опосередкованої протеїнкіназою А (РКА) (Steffens et al., 2003). Відкриття цих каналів сприяє розслабленню, хоча їхня роль у спонтанній активності може бути обмеженою (Wray and Arrowsmith, 2021). Сімейство K^+ -каналів малої провідності — SK-канали, зокрема, канал SK3 (KCa2.3), обмежує вхід кальцію, сприяє гіперполяризації після потенціалу дії і розслабленню. На відміну від відсутності ефекту інгібіторів ВК-каналів, інгібітори SK-каналів (зокрема, апамін та сцилатоксин) підвищували цитоплазматичний Ca^{2+} та посилювали скорочення міометрія вагітних щурів. Блокування цих каналів апаміном перешкоджало індукованому NO розслабленню та посилювало спонтанні скорочення у вагітних щурів (Wray and Arrowsmith, 2021). SK-канали можуть бути важливими для гіперполяризації після потенціалу дії і, отже, також сприяти розслабленню міометрія (Shuba and Vladimirova, 1980). Надмірна експресія KCa2.3 призводила до складних пологів та загибелі плода, але захищала від передчасних пологів (Wray and Arrowsmith, 2021). Показано, що миші з надмірною експресією SK3 каналів мали слабші скорочення матки, і, навпаки, інгібування SK-каналів селективним інгібітором апаміном збільшувало спонтанні скорочення у зразках тканини міометрія вагітних щурів та запобігало розслабленню у міометрії вагітних та невагітних жінок. Більше того, експресія SK3 зменшувалася при терміні вагітності як у

міометрії людини, так і в міометрії миші, що узгоджується зі збереженою роллю SK3 у сприянні спокою міометрія (Malik et al., 2020).

Na⁺-активовані K⁺-канали (Slo2.1/SLICK).

Це відносно новий механізм, який є критичним для підтримання потенціалу спокою. Slo2.1-канали активуються внутрішньоклітинними іонами натрію (Na⁺), джерелом яких є канал витоку (англ. sodium leak channel, non-selective, NALCN). Разом вони утворюють функціональний комплекс: вхід Na⁺ через NALCN активує Slo2.1, що викликає масивний вихід K⁺. Це призводить до гіперполяризації мембрани та запобігає відкриванню кальцієвих каналів, забезпечуючи розслаблення матки. Окситоцин через активацію протеїнкінази C (PKC) інгібує Slo2.1, що призводить до деполяризації та скорочення, тому їхній активний стан сприяє розслабленню. Зменшення активності цього комплексу є передумовою пологів (Wray and Arrowsmith, 2021).

Двопорові K⁺-канали (K2P).

Ці мембранні структури представляють собою поширену родину каналів, що кодуються генами KCNK (González et al., 2012). Вони активні як димери і, отже, мають дві йонні пори; швидко активуються і повільно неіактивуються та залишаються активними за будь-якого значення мембранного потенціалу. Ці властивості роблять їх кандидатами для напругонечутливих фонових струмів витоку K⁺, які стабілізують мембранний потенціал. Особливо цікавою є їх чутливість до низки фізіологічних факторів, включаючи рН, кисень, фосфоліпіди, нейромедіатори та розтягнення. Міометрій людини та миші експресує K2P-канали: TASK-1 та TASK-2 і TREK-1 (Wray and Arrowsmith, 2021).

Канали типу TREK-1 та TASK забезпечують фоновий витік калію, стабілізуючи потенціал спокою та регулюють базальний тонус. TREK-1 є механочутливими: їх активація при розтягненні матки (наприклад, при багатоплідній вагітності) сприяє релаксації, протидіючи передчасним

скороченням. Канали TREK K2P є механочутливими (а також залежними від напруження) і тому становлять особливий інтерес для фізіології міометрія, оскільки розтягнення впливає на скорочення. TREK-1 (KCNK2) експресується в міометрії людини (Bai et al., 2005), регулюється підвищено під час вагітності та знижено під час пологів. Крім того, антагонізм каналу TREK-1 збільшує частоту скорочень. В іншому дослідженні було зроблено висновок, що тривале розтягнення збільшує експресію та активність каналів TREK-1 у міометрії вагітних жінок і що експресія TREK-1 збільшується при доношених пологах (Wray and Arrowsmith, 2021).

Роль циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ).

Циклічні нуклеотиди аденозинмонофосфат (цАМФ) та цитозинмонофосфат (цГМФ) є важливими внутрішньоклітинними посередниками, що викликають розслаблення гладких м'язів матки (Nasibyan and Philypov, 2016). Підвищення вмісту цАМФ через активацію β 2-адренорецепторів або рецепторів простагландину EP2/EP4, а також концентрації цГМФ через дію NO призводить до активації протеїнкіназ PKA та PKG відповідно. Ці кінази фосфорилують та відкривають різні типи калієвих каналів, зокрема VKCa та K_{ATP} -канали, що є основним механізмом фармакологічного зниження тонуусу матки та її скоротливої активності (Steffens et al., 2003; Pourová et al., 2025).

Сигнальний шлях цАМФ та PKA.

Матка має рецептори, пов'язані з G-білками, для багатьох ендогенних агоністів і реагує скороченнями або розслабленням залежно від типу активованого G-білка та шляху вторинного месенджера (Shuba et al., 2006). Підвищення вмісту внутрішньоклітинного цАМФ є одним із головних шляхів розслаблення гладких м'язів матки. Агоністами можуть бути, наприклад, катехоламіни через β 2-адренорецептори, простагландин E2/4 через рецептори EP2/EP4. Механізм дії полягає в активації рецепторів, спряжених із Gs-білками, що активує

аденілатциклазу, яка перетворює АТФ на цАМФ, підвищуючи вміст останнього. Це активує РКА, яка фосфорилує MLCK, зменшуючи її спорідненість до кальцій-кальмодулінового комплексу, що гальмує скорочення (Malik et al., 2020; Yuan and López Bernal, 2007; Nasibyan and Philypov, 2016; Shuba, 1975, 2006). Схематично це можна представити таким чином:

β -адренорецептори \rightarrow Gs-білок \rightarrow аденілатциклаза \rightarrow \uparrow цАМФ \rightarrow РКА \rightarrow фосфорилування MLCK (інактивація) + \downarrow [Ca²⁺]_i \rightarrow зниження фосфорилування легких ланцюгів міозину \rightarrow розслаблення ГМК

Сигнальний шлях цГМФ та роль газотрансмітерів.

Оксид азоту активує розчинну гуанілатциклазу (sGC), збільшуючи концентрацію цГМФ, що активує протеїнкіназу G (PKG). PKG зменшує [Ca²⁺]_i та активує фосфатазу легкого ланцюга міозину (myosin light-chain phosphatase, MLCP), викликаючи розслаблення. Також NO виступає фактором релаксації, модулюючи певні іонні канали та знижуючи збудливість міоцитів, у тому числі через вплив на мітохондрії (Danylovych H and Danylovych, 2024). Є декілька сигнальних шляхів, опосередкованих збільшенням вмісту цГМФ, що спричиняють розслаблення ГМК (Strutynskyi et al., 2023 a). Викладені вище процеси можна представити таким чином:

NO/нітрати \rightarrow гуанілатциклаза \rightarrow \uparrow цГМФ \rightarrow PKG \rightarrow активація фосфатази MLCP \rightarrow дефосфорилування міозину \rightarrow розслаблення ГМК

NO/нітрати \rightarrow гуанілатциклаза \rightarrow \uparrow цГМФ \rightarrow PKG \rightarrow \downarrow [Ca²⁺]_i \rightarrow розслаблення ГМК

NO/нітрати \rightarrow гуанілатциклаза \rightarrow \uparrow цГМФ \rightarrow PKG \rightarrow відкриття K_{ATФ}-каналів \rightarrow гіперполяризація мембрани \rightarrow закривання Ca²⁺-каналів L-типу \rightarrow \downarrow [Ca²⁺]_i \rightarrow розслаблення ГМК

Інший газотрансмітер сірководень діє як релаксанти міометрія, відкриваючи K^+ канали (K_{Ca} , K_{v7} , K_{ATP}) та обмежуючи вхід кальцію через L-тип Ca^{2+} -каналів.

$H_2S \rightarrow S$ -сульфгідрування K_{ATP} -каналів \rightarrow відкриття K_{ATP} -каналів \rightarrow вивільнення K^+ із клітини \rightarrow гіперполяризація мембрани \rightarrow закриття Ca^{2+} -каналів L-типу $\rightarrow \downarrow [Ca^{2+}]_i \rightarrow$ розслаблення ГМК

Окрім прямої дії на канали, сірководень підсилює сигнальні шляхи цАМФ та цГМФ через інгібування фосфодіестерази (PDE), сповільнюючи їх розпад та подовжуючи ефект розслаблення. Також H_2S стимулює продукцію NO ендотеліальною NO-синтазою (eNOS) шляхом мобілізації Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулуму, активації системи Ca^{2+} -кальмодулін, сигнального шляху фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)/протеїнкінази B (Akt) та Akt-, АМР-стимульованої протеїнкінази (AMPK) або р38 мітоген-активованої протеїнкінази (р38 MAPK)-залежного фосфорилування Ser1177 молекули eNOS (Szabo, 2017; Kida et al., 2013; Strutynskyi et al., 2023 a; Heiss and Dirsch, 214; Francis et al., 2010; Predmore et al., 2011).

Зменшення вмісту цитоплазматичного кальцію.

Розслаблення ГМК потребує видалення іонів Ca із цитоплазми або блокування їх входу. Кальцієві насоси у сарко/ендоплазматичному ретикулумі SERCA (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase) та плазматичній мембрані PMCA (plasma membrane Ca^{2+} pump) активно транспортують кальцій із цитозолу. Na^+, K^+ -АТФаза підтримує іонні градієнти та сприяє відновленню потенціалу спокою після скорочення. РКА стимулює викачування Ca^{2+} з цитоплазми (через SERCA в саркоплазматичний ретикулум або через PMCA назовні) та інгібує фосфоліпазу C (PLC), знижуючи утворення IP_3 (Veklich et al., 2015 a; 2015 б).

1.1.2.3. Гормональний контроль функціонування матки.

Важливими регуляторами скоротливої активності матки є гормони, що тісно пов'язані з перебігом вагітності та пологів. Під час вагітності матка перебуває в стані відносного спокою і активується під час пологів. Окситоцин, а також два стероїдні статеві гормони, естроген і прогестерон, змінюють іонний гомеостаз у цитоплазмі клітин, впливають на відповідні рецептори та іонні канали. Найпотужнішим стимулятором скорочень матки є гормон окситоцин. Він діє через специфічні рецептори (OTR), кількість яких різко збільшується перед пологами. Окситоцин активує два шляхи: канонічний (вивільнення йонів Ca через IP_3 та неканонічний через інгібування калієвих каналів SLO2.1 через протеїнкіназу C, що викликає деполяризацію (Wray and Arrowsmith, 2021). Прогестерон підтримує спокій матки протягом вагітності. Він пригнічує експресію білків, асоційованих зі скороченням, і посилює активність каналів NALCN та SLO2.1, що гіперполяризує мембрану і запобігає скороченню. Перед пологами відбувається «функціональне вилучення» прогестерону (Mendelson et al., 2019). У гризунів (на відміну від людей) пологи запускаються системним зменшенням концентрації прогестерону. Під час вагітності високий рівень прогестерону забезпечує розслаблення через декілька шляхів: транскрипційну регуляцію та метаболізм прогестерону. Так, прогестерон через рецептор PR-B індукує експресію репресора ZEB1, який пригнічує гени «скорочення» (такі як конексин-43 та рецептори окситоцину) і мікроРНК (miR-200), що сприяють розвитку скорочення. У шурів важливу роль чинить локальний метаболізм прогестерону ферментом 20 α -HSD; його пригнічення (наприклад, через STAT5b) підтримує високий рівень активного прогестерону в тканині, зберігаючи матку в стані спокою (Mendelson et al., 2019).

Естрогени стимулюють підготовку матки до пологів, підвищуючи експресію OXTR, коннексину-43 (для електричного зв'язку клітин) та ферменту циклооксигенази-2 (COX-2) для синтезу простагландинів. Простагландин PGF2 α безпосередньо стимулює скорочення, тоді як PGE2 може викликати як скорочення, так і розслаблення залежно від типу рецепторів (Uvnäs-Moberg,

2024).

1.2. Окситоцин, як метаболічний регулятор та стимулятор скорочення матки

Окситоцин – це плейотропний пептидний гормон із широким впливом на загальний стан організму, адаптацію, розвиток, репродукцію та соціальну поведінку. Схематичне зображення структури окситоцину та його рецептора (OXTR) представлено на рис.1.3.

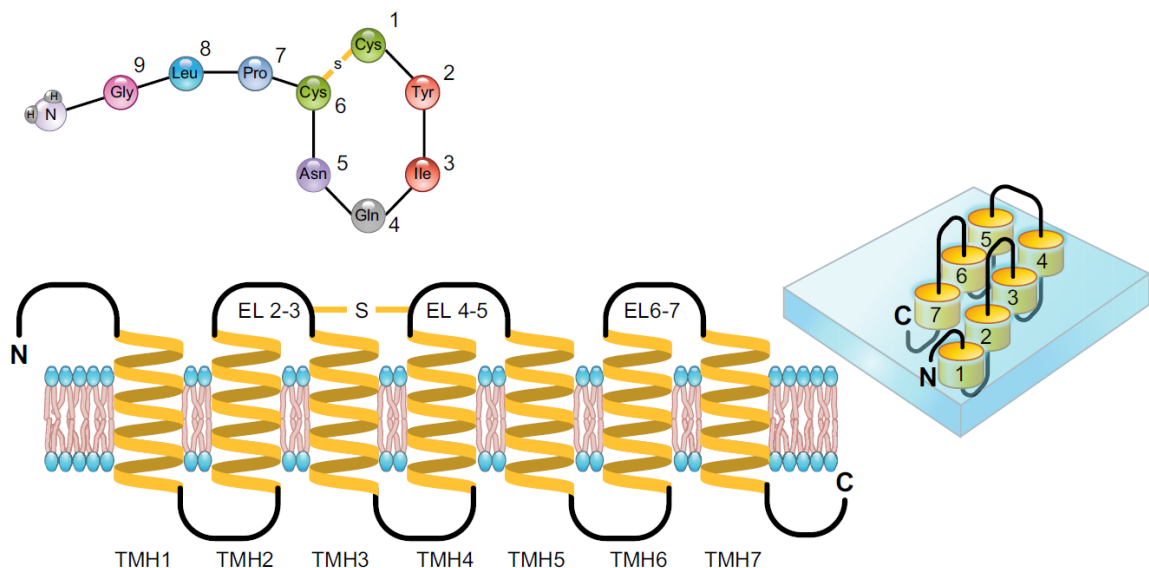


Рис. 1.3. Схематичне зображення структури окситоцину та рецептора окситоцину (OXTR). Окситоцин — це нонапептидна молекула з лінійною частиною трипептиду з амідованим COOH-кінцем та циклічною частиною, з'єднаною через дисульфідний місток між двома цистеїнами. OXTR — це рецептор із сімома трансмембранними спіралями (ТМН 1–7) з трьома позаклітинними петлями (2–7) та трьома внутрішньоклітинними петлями (1–6). Тривимірне зображення OXTR всередині клітинної мембрани (Jurek and Neumann, 2018).

Окситоцин, як і вазопресин, синтезується переважно у великих магноцелюлярних нейронах, розташованих у паравентрикулярних та супраоптичних ядрах гіпоталамуса. Також він виробляється локально у багатьох периферичних тканинах, включаючи серце, матку, плаценту, жовте тіло, яєчки, тимус, підшлункову залозу та шлунково-кишковий тракт (Arthur et al., 2007; Gimpl and Fahrenholz, 2001; Carter et al., 2020; Mehdi et al., 2022). Його молекула має кільце з шести амінокислот, утворене дисульфідним зв'язком, та хвіст із трьох амінокислот. У крові він має дуже короткий період напіввиведення (2–4 хвилини) через швидкий метаболізм ферментом окситоциназою (амінопептидазою) (Arthur et al., 2007). Ендогенний окситоцин та стимуляція його рецепторів підтримують процеси росту, стійкості та загоєння. Окситоцин може функціонувати як молекула, що пригнічує стрес, як протизапальний, знеболювальний та антиоксидантний засіб. Цей гормон впливає на вегетативну нервову та імунну системи, діє як "гормон насичення", пригнічуючи апетит та споживання їжі (Szczepanska-Sadowska et al., 2021; Friuli et al., 2021; Gimpl and Fahrenholz, 2001; Carter et al., 2020; Mehdi et al., 2022). Описано лише один рецептор окситоцину, ген якого розташований у людини на хромосомі 3p24–26. Ген OXTR кодує рецептор, пов'язаний з G-білком (G-protein coupled receptor, GPCR), із семитрансмембранним доменом. Той самий рецептор окситоцину наявний у нервовій тканині та в інших частинах тіла, таких як матка, молочні залози та шлунково-кишковий тракт тощо (Gimpl and Fahrenholz, 2001; Jurek та Neumann, 2018; Carter et al, 2020).

У нещодавніх дослідженнях виявили кілька інших мішеней для дії окситоцину, наприклад, він діє як агоніст потенціалу ванілоїд-1 рецептора больової чутливості, де він послаблює ноцицепцію через рецептор болю TRPV1, неселективний катіонний канал, що проникний для Ca^{2+} (Nersesyan et al., 2017). Окситоцин також діє як позитивний алостеричний модулятор μ -опіоїдного рецептора, що, ймовірно, сприяє антиноцицепції (Fujii et al., 2025). Експресія рецепторів окситоцину в матці коливається протягом естрального циклу щурів, з піком під час проєструсу безпосередньо перед овуляцією. Цей

пiк збiгається зi збiльшенням вивiльнення окситоцину. У людей спостерiгалися подiбнi тенденцiї. Як у щурiв, так i у людей збiльшення вивiльнення окситоцину пов'язане з пiдвищенням рiвня естрогену. Це свiдчить про те, що окситоцин сприяє регуляцiї фертильностi у щурiв та людей (Porta et al., 2023).

У моделi гострого запалення мозку, викликаного системною iн'єкцiєю бактерiального ендотоксину лiпополiсахариду, iнтраназальне введення окситоцину за одну годину до iн'єкцiї ендотоксину зменшувало активацiю мiкроглії, вміст прозапальних цитокiнiв TNF- α та IL-1 β , а також прозапальних медіаторiв циклооксигенази-2 та iNOS. Ці ефекти були виявлені у префронтальній корі дорослих самцiв мишей при введенні ендотоксину порiвняно з самцями, якi також отримували iнтраназальний окситоцин (Yuan et al., 2016).

Роль окситоцину у регуляцiї скорочень матки є багатогранною i включає прямi механiчні, молекулярно-бiологiчні та паракринні ефекти, що забезпечують перехiд органу вiд стану спокою до активної пологової дiяльностi. Окситоцин вiдiграє вирiшальну роль у стимулюванні скорочень матки пiд час пологiв, а чутливiсть мiометрiя до окситоцину опосередковується експресiєю рецепторiв до нього (Ross et al., 2004; Yulia and Johnson, 2014). Пiдвищення чутливостi мiометрiя до окситоцину пiд час пологiв є критичним для їх початку та фiзiологiчного перебiгу. Експресiя рецепторiв окситоцину в мiометрiї змiнюється протягом вагiтностi i регулюється стероїдними гормонами, розтягуванням матки плодом, який збiльшується в розмiрах, запаленням матки та iншими факторами (Yulia and Johnson, 2014; Yin et al., 2022). Структурні компоненти стiнки бактерiй можуть впливати на продукцiю ейкозаноїдiв та iнших медіаторiв, якi взаємодіють з клітинами мiометрiя та, як i запальна реакцiя, змiнюють їх чутливiсть до окситоцину, а також скоротливу активнiсть матки (Yin et al., 2022; Ouwendijk, 1985). Окситоцин активує ядерний фактор активованих Т-клітин (NFAT), що значно пiдвищує рiвнi простагландинiв i стимулює скорочення матки. Запальні процеси можуть збiльшувати чутливiсть мiометрiя матки до окситоцину, який вiдiграє

вирішальну роль у стимулюванні її скорочень під час пологів (Ross et al., 2004). Ця чутливість залежить від різних факторів, включаючи експресію рецепторів, гормональні взаємодії та фізіологічний стан органу. Наприклад, структурні компоненти стінки бактерій впливали на продукцію різних медіаторів, зокрема, ейкозаноїдів, які взаємодіяли з клітинами міометрія, а також на його функцію та чутливість до окситоцину (Yin et al., 2022; Ouwendijk, 1985). Індуковане ліпополісахаридом системне запалення модулювало внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, пов'язані з активацією рецепторів окситоцину, діючи на скорочувальну здатність матки (Yin et al., 2022; Veiga et al., 2015). Водночас чутливість міометрія до окситоцину опосередковується експресією його рецепторів (Yulia and Johnson, 2014). Зокрема, в останній стадії вагітності перед пологами підвищена чутливість матки до цього гормону корелювала зі значним збільшенням експресії його рецепторів (Yulia and Johnson, 2014). Таке підвищення чутливості має важливе значення для ефективного початку та успішного завершення пологів. Окситоцин є найпотужнішим стимулятором скорочення матки у щурів, особливо під час пологів. Механізми його дії реалізується через кілька шляхів:

Канонічний шлях (Gq-протеїни). Окситоцин зв'язується з рецептором, активуючи фосфоліпазу С. Окситоцинові рецептори є частиною сімейства рецепторів, пов'язаних з G-білком, і працюють через білок Gαq/11 для активації фосфоліпази С, яка гідролізує фосфоліпід фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат на інозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) та діацилгліцерол (DAG). IP3, у свою чергу, стимулює свої рецептори (IP3R) на мембрані СР, індукуючи вивільнення накопиченого Ca²⁺. Отже, як IP3, так і внутрішньоклітинний Ca²⁺ збільшуються під дією стимуляції окситоцином концентраційно-залежним чином (Porta et al., 2023; Gimpl and Fahrenholz, 2001).

Алостеричні модулятори. Для того, щоб рецептор перебував у стані високої спорідненості до окситоцину, йому необхідна наявність холестерину та іонів магнію (Mg²⁺) у клітинній мембрані.

Вплив на канали і насоси. DAG активує РКС, яка інгібує натрій-

активовані калієві канали (SLO2.1). Закривання цих каналів призводить до деполяризації цитоплазматичної мембрани, відкривання Ca^{2+} -каналів L-типу та входу кальцію в клітину. Вважається, що індуковане окситоцином зменшення у СР акумульованого Ca^{2+} , викликає компенсаторну активацію надходження кальцію, керованого запасами (SOCE). Водночас DAG-залежна фосфокіназа С пригнічує активність Slo2.1 K^{+} -каналів, викликаючи деполяризацію та, таким чином, активацію потенціалзалежних кальцієвих каналів (VGCC). Вони є важливим джерелом Ca^{2+} для скорочення міометрія, оскільки їх блокування повністю нівелює скорочення матки навіть за наявності окситоцину. Цей гормон також пригнічує роботу Ca^{2+} -помпи (SERCA і PMCA), що сповільнює виведення кальцію із цитоплазми і продовжує скорочення. Крім того, окситоциніндуковане збільшення вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} пригнічує активність Ca^{2+} -чутливої гуанілілциклази у міометрії вагітних жінок (Porta et al., 2023; Nanuman et al., 2023; Vuxton, 2008).

Стероїдна регуляція. Система окситоцину суворо контролюється статевими стероїдами. Естроген, як правило, підвищує експресію OXTR та чутливість до окситоцину, тоді як прогестерон пригнічує функцію рецептора (як через геномні, так і через негеномні механізми).

Взаємодія з вазопресином. При високих концентраціях окситоцин здатний зв'язуватися з рецепторами вазопресину (AVPR1A), що додає складності його фізіологічним ефектам.

Ефекти на простагландини. Подібно до окситоцину, простагландини (PG) відіграють ключову роль у скоротливості міометрія та дозріванні шийки матки. Інгібування синтезу/активності PG використовується для відтермінування передчасних пологів. Окситоцин може стимулювати скорочення матки, сприяючи синтезу простагландинів, і, як було показано, індукує експресію COX-2 через активацію шляху MAPK. Було показано, що токолітики атосибан та ноласибан не тільки пригнічували окситоциніндуковані скорочення, але й пригнічували скорочення та запалення, спричинені $\text{PGF}2\alpha$. (Porta et al., 2023; Terzidou et al., 2011; Engstrøm et al., 2000; Kim et al., 2019).

1.3. Вплив ліпополісахариду на функцію матки

Ліпополісахарид є основним компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, який вивільняється внаслідок їх загибелі та ділення. Загальна структура ліпополісахариду представлена на рис.1.4. Він поширений у природному середовищі та може призводити до системного запалення та значно пригнічувати репродуктивну здатність тварин (Lu et al., 2022; Park and Lee, 2013). Дія ліпополісахариду залежить від довжини ланцюжків полісахариду (O-антигену).

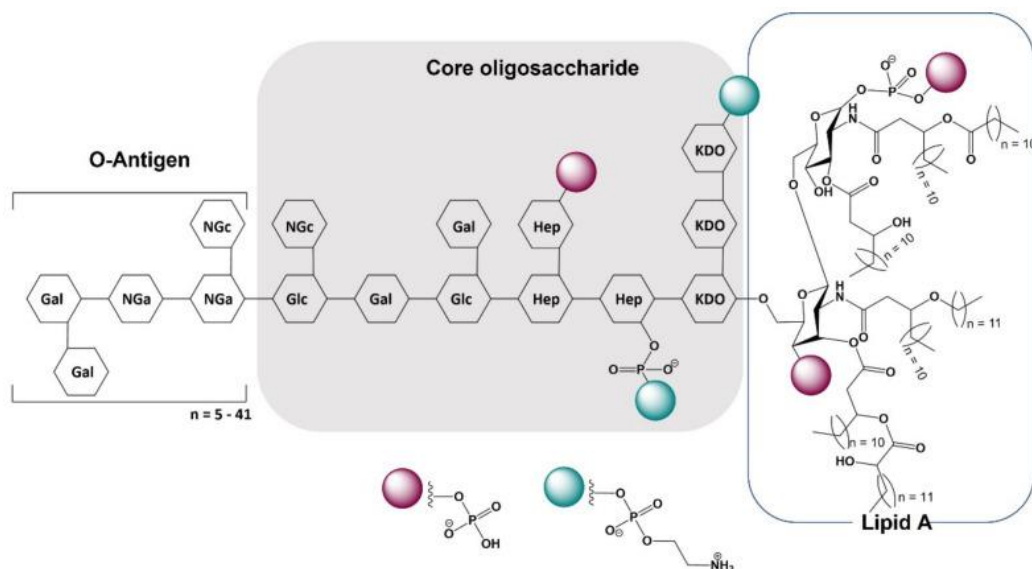


Рис. 1.4 Загальна структура ліпополісахариду з *E. coli* O111:B4. Скорочення: Gal-галактоза; Glc-глюкоза; Hep-L-гліцерол-D-мано-гептоза; KDO-2-кето-3-дезоксиктонова кислота; Nga-N-ацетил-галактозамін; NGc-N-ацетил-глюкозамін (Skrzypczak-Wiercioch and Sałat, 2022).

При потраплянні в кровообіг ліпополісахарид розпізнається рецепторами розпізнавання патерну (PRR), до яких належать Toll-подібні рецептори (TLR) вродженого імунітету та каналами тимчасового рецепторного потенціалу (TRP), та викликає запальну відповідь (Skrzypczak-Wiercioch and Sałat, 2022;

Park and Lee, 2013). TLR-рецептори критично важливі для вродженого імунітету і експресуються в різних імунних клітинах і тканинах, що асоціюється зі стійкістю до патогенних інфекцій. Щодо присутності цих рецепторів в тканині матки, то найбільш поширеними є рецептори TLR2 та TLR4 (Chen et al., 2014; Kim et al., 2004). Ліпополісахаридіндукована ендотоксемія 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 хемокінів та призводить до інфільтрації лейкоцитів у тканини матки та плаценти, що супроводжується передчасними пологам та проблемами імплантації (Lu et al., 2022; Грушка та ін., 2019 а; Variani et al., 2017). Слід зазначити, що ліпополісахарид впливає на функцію мітохондрій, значно збільшуючи утворення АФК, сигнальні шляхи, експресію білків та рецепторів у матці (Lu et al., 2022; Hadi et al., 2015). Зокрема, 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 (Lu et al., 2022). 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 (Lu et al., 2022). Ліпополісахарид зменшував експресію важливої для імплантації ембріона матричної металопротеїнази 2 та експресію рецепторів прогестерону в критичні для імплантації періоди (Du et al., 2023; Vidne et al., 2018). Це призводило до зниження репродуктивної здатності, погіршуючи функцію яєчників, а також порушуючи процеси фолікулогенезу та овуляції (Du et al., 2023; Vidne et al., 2018). Відомо, що при ендотоксемії запальна реакція викликає зміну скорочувальної здатності міометрія, впливає на функціонування матки та її реакцію на дію гормонів (Ross et al., 2004). Запальні процеси можуть збільшувати чутливість міометрія матки до окситоцину, який відіграє

вирішальну роль у стимулюванні її скорочень під час пологів (Ross et al., 2004). Ця чутливість залежить від різних факторів, включаючи експресію рецепторів, гормональні взаємодії та фізіологічний стан органа. 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 (Yin et al., 2022; Ouwendijk, 1985). Індуковане ліпополісахаридом системне запалення модулювало внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, пов'язані з активацією рецепторів окситоцину, діючи на скорочувальну здатність матки (Yin et al., 2022; Veiga et al., 2015). Посилення оксидативного стресу, зміни експресії білків і рецепторів, порушення метаболічного сигналювання ліпополісахаридом ускладнюють функціонування матки і значно порушують репродуктивну функцію ссавців (Lu et al., 2022; Du et al., 2023; Bidne et al., 2018; Hadi et al., 2015). Показано, що чутливість міометрія щурів до іншого ендотоксину — пептидоглікану — залежить від гормонального фону (Nasibyan and Philypov, 2014). Пептидоглікан змінював скоротливу активність міометрія як у щурів, що отримували естроген, так і у псевдовагітних. У міометрії щурів, що отримували естроген, пептидоглікан зменшував частоту та тривалість скорочень (подовжував матковий цикл), тоді як у міометрії псевдовагітних щурів він збільшував амплітуду, а також тривалість та частоту (скорочував матковий цикл). Отже, пептидоглікан має сильніший утеротонічний ефект, ніж простагландин F_{2α}, а пептидогліканіндуковані зміни скоротливої функції міометрія можуть погіршувати фертильність та перебіг вагітності (Nasibyan and Philypov, 2014). Клітинно-зв'язаний білок А (СВРА), імуноактивна речовина *Staphylococcus aureus*, деполіаризує мембрану ГМК *taenia coli* та пригнічує інгібуючу дію АТФ та оксиду азоту на скоротливу активність гладких м'язів, а у малих концентраціях посилює Mg²⁺, Ca²⁺-АТФазну і Mg²⁺-АТФазну активність актоміозину, тобто змінює скоротливу здатність гладких м'язів (Melenevs'ka et al., 2006 а, б). 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 (Ross et al., 2004; Yulia and Johnson, 2014). Вивчення чутливості міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії дає цінну інформацію про репродуктивну фізіологію та можливі ускладнення під час перебігу вагітності. Ізольовані смужки матки самиць щурів, які отримували ліпополісахарид, виявили достовірне збільшення амплітуди спонтанних скорочень (Ross et al., 2004). Підвищення їх чутливості до 5-гідрокситриптамін (5-НТ), окситоцину і ВАУ К8644 також було у щурів при введенні ліпополісахариду (Ross et al., 2004). Проте, інгібітор циклооксигенази-2, німесулід не мав суттєвого впливу на ліпополісахаридіндуковане збільшення амплітуди спонтанних скорочень смужок міометрія матки. Водночас німесулід знижував спричинену ліпополісахаридом підвищену чутливість смужок міометрія до окситоцину (Ross et al., 2004). Німесулід значно пригнічував індуковане 5-НТ скорочення ізольованих смужок міометрія матки як у контрольних щурів, так і у щурів після введення ендотоксину. Проте у щурів, що отримували ліпополісахарид, підвищена чутливість маткових смужок до 5-НТ була значною навіть у присутності німесуліду (Ross et al., 2004). В цих експериментах, введення ендотоксину також помітно пригнічувало активність Na^+ - K^+ -АТФази плазматичної мембрани матки порівняно з контрольними тваринами та не змінювало вміст 17-бета-естрадіолу в плазмі. Запропоновані такі механізми підвищення скоротливої активності ізольованих смужок міометрія матки при дії структурних компонентів бактеріальної стінки: посилення трансмембранного надходження іонів Ca^{2+} у цитоплазму через потенціалзалежні Ca^{2+} -канали L-типу та вивільнення Ca^{2+} із клітинних депо при активації IP_3 - чи ріанодинових рецепторів (Ross et al., 2004; Nasibian et al., 2018; 2020). Додатковим механізмом підвищення збудливості матки при дії ліпополісахариду є пригнічення Na^+ - K^+ -АТФази плазматичної мембрани (Ross et al., 2004). Отже, ліпополісахарид змінює скорочувальну здатність міометрія матки, зокрема вагітних щурів, посилюючи амплітуду його скорочень як через

вивільнення ендогенних простагландинів, так і через збільшення вмісту цитоплазматичного кальцію через Ca^{2+} -канали L-типу чи через його вивільнення із внутрішньоклітинного кальцієвого депо саркоплазматичного ретикулума. Збільшення збудливості клітин міометрія матки, можливо, відбувається ще й через пригнічення активності натрієвої помпи (Ross et al., 2004; Nasibian et al., 2020).

1.4. Окисний стрес, антиоксидантна система та роль глутатіону у регуляції клітинного гомеостазу

Окисний стрес являє собою складний патофізіологічний процес, який виникає, з одного боку, внаслідок порушення динамічної рівноваги між внутрішньоклітинною генерацією активних форм кисню (АФК), активних форм азоту (АФА) та інших вільнорадикальних сполук та, з іншого боку, здатністю ендогенної антиоксидантної системи та антиоксидантних сполук ефективно їх нейтралізувати (Qin et al., 2026; Li et al., 2025; Reddy, 2023). За фізіологічних умов АФК, серед яких ключовими є супероксидний аніон-радикал ($\cdot\text{O}_2^-$), високореактивний гідроксильний радикал та хімічно стабільний пероксид водню (H_2O_2), у помірних концентраціях, виконують незамінну функцію в процесах клітинного сигналінгу, регуляції експресії генів та модуляції життєдіяльності. Кисень інтегрований у різноманітні окисно-відновні та ферментативні процеси в організмі, однак у разі перевищення продукції радикалів фізіологічних концентрацій це призводить до значного пошкодження молекул. АФК генеруються в організмі як побічні продукти при функціонуванні мітохондріального дихального ланцюга, в ендоплазматичному ретикулумі та системі NADPH-оксидаз (NOX) (Qin et al., 2026; Li et al., 2025; Yoshikawa and You, 2024; Vardar Acar and Özgül, 2023).

Основними наслідками окисного стресу є пряме пошкодження біомолекул: АФК руйнують нуклеїнові кислоти (ДНК), мембранні ліпіди, структурні білки та ферменти, що призводить до клітинної дисфункції або

загибелі. Окиснення викликає порушення геномної стабільності, пошкоджуючи основи ДНК та спричиняючи розриви ланцюгів, що асоціюються з раком, старінням та неврологічними аномаліями. Перекис водню може діяти як вторинний месенджер. Його надлишок порушує нормальні сигнальні шляхи, сприяючи розвитку атеросклерозу, діабету II типу та нейродегенеративних захворювань. Наукові дані беззаперечно пов'язують окисний стрес із розвитком цукрового діабету, ожиріння, діабетичної нефропатії та нейропатії, ревматоїдного артриту, тяжких серцево-судинних патологій, алергічних реакцій, розладів імунної системи, метаболічних дисфункцій та захворювань печінки (Qin et al., 2026; Кондрацька та ін., 2020; Li et al., 2025; Yoshikawa and You, 2024).

Зв'язок між оксидативним стресом і запаленням реалізується через складну мережу сигнальних шляхів та сенсорних білків, зокрема ядерний фактор каппа-В (NF- κ B) та транскрипційний фактор NRF2. Це ключові регулятори, що знаходяться у стані перехресної взаємодії. АФК можуть активувати фактор NF- κ B, який стимулює вироблення прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- α) та IL-6. З іншого боку, NRF2 (головний регулятор антиоксидантної відповіді) може пригнічувати активацію NF- κ B (Qin et al., 2026; Грушка та ін., 2019 a; Li et al., 2025).

При дії ліпополісахариду (наприклад, через дисбіоз, аспірацію бактерій з кишечника, уrogenітальні інфекції) активуються не лише TLR4-сигналізація та вільнорадикальне окиснення, а й розвиток мітохондріальної дисфункції. Мітохондріальну дисфункцію пов'язують із ускладненнями вагітності, включаючи внутрішньоутробну затримку росту (Mando et al., 2012), материнське ожиріння (Mele et al., 2014; Roberts et al., 2009), гестаційний діабет (Wang et al., 2019), преєклампсію (Muralimanoharan et al., 2012; Yung et al., 2019) та спонтанні передчасні пологи (Panfoli et al., 2016), причому два останні стани пов'язані із запальними реакціями в тканинах плаценти (Gomez-Lopez et al., 2019). При дії ліпополісахариду підвищується продукція мітохондріальних АФК, порушується споживання кисню, зменшується синтез АТФ і змінюється

експресія регуляторів мітохондрій (наприклад, мітохондріального ядерного ретроградного регулятора 1 – MNRR1) (Purandare, 2022). MNRR1 регулює функцію мітохондрій, діючи у двох компартментах – мітохондріях та ядрі (Purandare et al., 2018). MNRR1 також взаємодіє з комплексом IV (цитохром с оксидаза) ланцюга транспорту електронів для регулювання споживання кисню та може змінювати апоптоз, взаємодіючи з Bcl-xL (Liu et al., 2015). У ядрі MNRR1 регулює транскрипцію численних генів, включаючи субодиниці комплексів ETC, гени-поглиначі активних форм кисню (ROS) та білки, що регулюють проліферацію мітохондрій (Aras et al., 2020; Madrid et al., 2020). Ліпополісахарид індукував мітохондріальну дисфункцію плаценти в мишачих та людських системах через зниження рівнів MNRR1 через TLR4-незалежний шлях (Purandare, 2022).

У клітинах ендометрію ліпополісахарид спричиняє мітохондріальну дисфункцію, вивільнення мітохондріальної ДНК у цитоплазму і активацію шляху cGAS-STING, що підсилює запалення та сприяє розвитку ендометриту (Li et al., 2022). Кверцетин, природний флавоноїд, послаблював некроптоз та апоптоз, спричинені дисфункцією мітохондріальної функції, індукованою ліпополісахаридом, зменшуючи рівень модифікації метилювання PTEN m6A та впливаючи на сигнальний шлях PI3K/AKT (Xia et al., 2025).

Отже, ліпополісахарид може підтримувати стан запалення у матці через окисний стрес та мітохондріальну дисфункцію.

Антиоксидантна система організму.

АФК також можуть бути знешкоджені антиоксидантною системою, зокрема, антиоксидантними ферментами та неферментативними антиоксидантами. Антиоксидантна система включає відновлювальні речовини, ферменти та білки, які нейтралізують вільні радикали. Основним регулятором антиоксидантного захисту є транскрипційний фактор NRF2. У стані окисного стресу NRF2 активує експресію генів захисних ферментів, зокрема, хінона оксидоредуктази NQO1, глутатіон пероксидази GPX4 та пероксиредоксинів

(Qin et al., 2026). Перша лінія антиоксидантного захисту включає супероксиддисмутазу (СОД), каталазу та глутатіонпероксидазу (GPx). СОД перетворює супероксид-аніони на перекис водню, який потім розщеплюється каталазою або GPx. Зазвичай каталітична ефективність антиоксидантних ферментів значно вища, ніж у неферментативних антиоксидантів. Однак субклітинна локалізація або відсутність іонів металів може обмежувати антиоксидантну дію ферментів. У цьому випадку неферментативні антиоксиданти долучаються до знешкодження АФК. Неферментативні антиоксиданти, як друга лінія захисту, переважно складаються з низькомолекулярних антиоксидантів з молекулярною масою менше 1 кДа, таких як глутатіон у відновленій формі (GSH), коензим Q10, вітамін С, вітамін Е, каротиноїди та фенольні сполуки (Irato and Santovito, 2021; Qin et al., 2026). Молекулярні окисно-відновні перемикачі, переважно тіольні, скоординовано виявляють АФК для контролю окиснювального стану клітин. Вони беруть участь у регуляції окисно-відновних факторів транскрипції, включаючи NRF2/Kelch-like ECH-associated protein-1 (NRF2/KEAP1) та NF-κB, які вважаються інтегральними регуляторами широкого спектру біологічних процесів (Qin et al., 2026).

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – це ендогенна ланцюгова реакція, що складається з окисної деградації ліпідів, в результаті якої утворюються різні продукти окиснення. Серед них основними первинними продуктами є гідропероксиди ліпідів, які є нерадикальними проміжними продуктами, що походять від фосфоліпідів, ненасичених жирних кислот, гліколіпідів, холестерину та ефірів холестерину (Gianazza et al., 2019). В утворенні гідропероксидів ліпідів беруть участь як неферментативні, так і ферментативні шляхи. Проміжними чи ранніми продуктами неферментативного окиснення ліпідів є дієнові кон'югати (ДК); до пізніх відносять малоновий діальдегід (МДА) (Strutynskyi et al., 2013 a). АФК можуть взаємодіяти з ліпідами, що містять подвійні вуглець-вуглець зв'язки в клітинних мембранах. Серед них поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), включаючи арахідонову, лінолеву,

ліноленову та докозагексаєнову кислоти, є найбільш схильними до окиснення (Wójcik et al., 2021). Надмірне ПОЛ може порушити цілісність плазматичної мембрани та спровокувати клітинну загибель, включаючи фероптоз, апоптоз, некроптоз, піроптоз, партанатоз, аутофагію, купроптоз, лізосомозалежну клітинну загибель та нетоз (Zheng et al., 2024; Qin et al., 2026).

Роль глутатіону (GSH) в підтриманні окисно-відновного балансу.

Глутатіон, низькомолекулярний тіол, є ключовою молекулою для підтримки клітинного редокс-гомеостазу. Синтез GSH можливий завдяки АТФ-залежним ферментам. За хімічною структурою це — трипептид (γ -глутамініл-цистеїніл-гліцин), що містить вільну сульфгідрильну групу (-SH), яка бере участь у реакціях відновлення та кон'югації. Глутатіон може перебувати у відновленому (GSH) і окисненому (дисульфід глутатіону, GSSG) станах (рис.1.5).

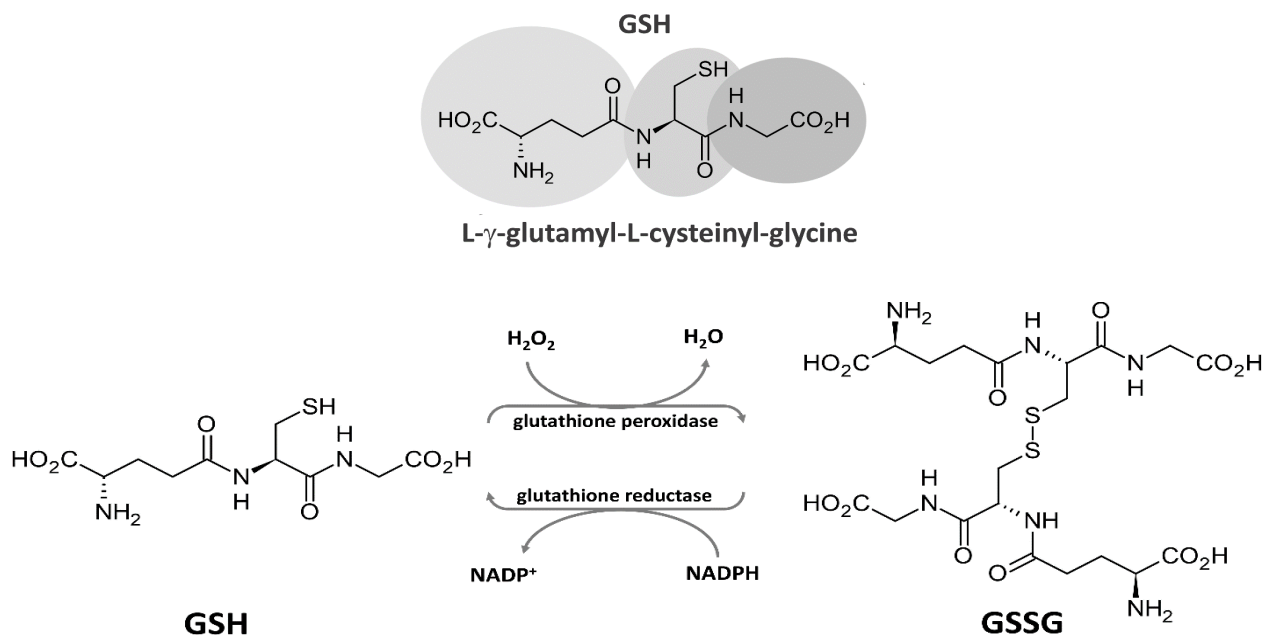


Рис. 1.5 Структурна формула L- γ -глутаміл-L-цистеїніл-гліцину (глутатіону; GSH). У циклі окиснення-відновлення глутатіону відновлений глутатіон GSH окиснюється до глутатіондисульфіду (GSSG), який за наявності NADPH відновлюється до GSH за допомогою глутатіонредуктази. Глутатіонпероксидаза перетворює перекис водню (H_2O_2) на воду (H_2O) (Gasmi et al., 2024).

Він перетворюється на дисульфід за допомогою GSH-пероксидази, а під дією GSH-редуктази далі перетворюється на відновлену форму, використовуючи молекулу NADPH як донор електронів (див. рис.1.5). Слід зазначити, що більше 98% GSH у фізіологічних умовах існує у відновленій формі. GSH є основним компонентом антиоксидантної системи всіх клітин і органів. Основною функцією глутатіону є нейтралізація токсинів, оскільки він слугує субстратом для антиоксидантних реакцій, а також нейтралізує вільні радикали та продукти ПОЛ (Gasmi et al., 2024; Homma and Fujii, 2015; Guoyao et al., 2004). У відновленій формі глутатіон є донором електронів та має потужні антиоксидантні властивості, відіграє вирішальну роль у всіх основних фізіологічних процесах, забезпечуючи антиоксидантний захист через клітинні окисно-відновні реакції (Homma and Fujii, 2015). Його участь у найважливіших фізіологічних процесах, таких як підтримання окисно-відновного балансу, зменшення окисного стресу та інгібування апоптозу, відбувається завдяки здатності інактивувати реактивні форми кисню, азоту та сірки (Gasmi et al., 2024; Strutynska et al., 2023). Глутатіон підтримує ефективне функціонування білкових систем, особливо мітохондріального ланцюга транспорту електронів, активності АТФази, іонних каналів, транспортерів, бере участь у регуляції метаболічної детоксикації, експресії білків, функції імунної системи, апоптозу та клітинного старіння, а також у регуляції клітинного циклу під час клітинного поділу (Gasmi et al., 2024; Homma and Fujii, 2015; Strutynska et al., 2023; Marí et al., 2020; Guoyao et al., 2004; Strutynskyi et al., 2023 б; Martini and Passos, 2023). Водночас введення ендотоксину ліпополісахариду знижує вміст глутатіону і, таким чином, може посилювати ліпополісахаридіндуковані ушкодження (Tomasi et al., 2014; Zhang et al., 2017). У самиць мишей, яким бракує модифікуючої субодиниці глутаматцистеїнлігази (GCLM), ферменту, що лімітує швидкість синтезу GSH, спостерігався дефіцит GSH, оксидативний стрес яєчників, передімплантаційна ембріональна смертність та прискорене вікове зниження кількості фолікулів яєчників. При цьому добавки в дієту антиоксидантів частково відновлювали прискорену втрату фолікулів яєчників,

але не якість ооцитів (Lim et al., 2020).

Виявлено, що GSH та аскорбінова кислота діють разом, захищаючи мітохондрії від окисного пошкодження. В експериментах на тваринах було продемонстровано, що мітохондрії самиць щурів генерують удвічі менше H_2O_2 , містять удвічі більше активної супероксиддисмутази та GSH-пероксидази і характеризуються вищою концентрацією GSH. Це пов'язано з активацією естрогенами протеїнкінази MAPK та ядерного фактора NF- κ B, що призводить до підвищення регуляції антиоксидантних ферментів та імунної відповіді і пояснює більш тривалий термін життя самиць щурів (Borras et al., 2007). В останні роки дослідники все частіше піднімають питання про те, що існують відмінності у функціонуванні GSH залежно від статі (Wang et al., 2020).

Ефекти глутатіону на скоротливу активність матки при ліпополісахаридіндукованій експериментальній ендотоксемії можуть бути опосередковані збільшенням експресії K_{ATP} -каналів (Strutynskyi et al., 2023 б). Як відомо, основним механізмом пригнічення скоротливості м'язової тканини при активації K_{ATP} -каналів є інгібування входу Ca^{2+} в клітину через Ca^{2+} -канали L-типу та зменшення його цитоплазматичної концентрації (Strutynskyi, 2019; Gross and Peart, 2003; Voitychuk et al., 2011). Отже, збільшення за допомогою глутатіону експресії K_{ATP} -каналів в матці, збільшення їх щільності на мембранах клітин міометрія, може бути одним із механізмів пригнічення скоротливої активності міометрія матки, оскільки відкриття K_{ATP} -каналів у матці зменшує її скоротливу активність (Xu et al., 2011, Hong et al., 2016). Крім того, ін'єкції глутатіону підвищували вміст гормонів яєчників, таких як естроген і прогестерон, що може покращити овуляцію та загальне репродуктивне здоров'я (Yurttancikmaz et al., 2024).

Для протидії окисному стресу застосовуються антиоксидантні стратегії, такі як використання, наприклад, N-ацетилцистеїну (NAC), який є попередником для синтезу глутатіону. Застосування 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 (Hadi et al., 2015; Yurttancikmaz et al., 2024). Антиоксидантна терапія продемонструвала задовільну ефективність при захворюваннях, де оксидативний стрес є основним патологічним фактором, включаючи атеросклероз, радіаційно-індуковане ураження легень та отруєння паракватом. Вона також широко застосовується при захворюваннях, спричинених складними патогенними факторами, таких як хвороба Альцгеймера, Паркінсона тощо (Gülçin, 2025; Li et al., 2025).

Таким чином, збереження фізіологічної функції матки ссавців є основною умовою забезпечення репродуктивної здатності організму. Значну роль в цьому відіграє нормальна скорочувальна функція матки, яка є дуже важливою для перебігу вагітності та під час пологів. Як згадувалося раніше, механізми регуляції процесів скорочення-розслаблення та тонуусу міометрія матки вже досить добре вивчені. Водночас такі патогенні впливи, як ураження організму ендотоксином, системна запальна реакція, оксидативний стрес та інше, впливають на сигнальні шляхи, експресію білків та рецепторів та порушують фізіологічну функцію матки. При цьому запальна реакція змінює скорочувальну здатність міометрія матки та її реакцію на дію гормонів. Одним із важливих регуляторів скоротливої функції матки є гормон окситоцин, який реалізує свою дію через специфічні рецептори. Ймовірно, що збільшення чутливості міометрія до окситоцину при ендотоксемії може корелювати зі збільшенням кількості окситоцинових рецепторів на мембранах ГМК міометрія. Проте на сьогодні зміни окситоцинзалежної скоротливої активності міометрія матки в умовах ліпополісахаридіндукованої ендотоксемії, способи попередження та корекції її порушень вивчені недостатньо.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Використані тварини

Для експериментів використовували статевозрілих самиць щурів лінії Вістар масою 220–250 г і віком 6 міс. Тварин утримували у віварії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України в середовищі з нейтральною температурою (22 ± 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.).

У наших дослідженнях використано модель ліпополісахаридіндукованого імуноопосередкованого ушкодження, розроблену і запатентовану у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, застосовану нами для щурів (Shepel et al., 2018; Грушка та ін., 2019 в; Павлович та ін., 2024; Antoniuk et al., 2025).

Для біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень було використано 24 самиці щурів, рандомізовано розподілені на три групи (по 8 щурів у кожній): 1-ша – контрольна, тваринам 2-ї групи вводили ліпополісахарид, 3-ї – ліпополісахарид і глутатіон. Для тензометричних досліджень було використано 63 щури.

2.2. Схема експериментів та методи досліджень

У роботі використовували фізіологічні, молекулярно-генетичні,

біохімічні методи і статистичні методи (рис. 2.1).

Фізіологічні методи: дослідження функціонального стану міометрія за різних експериментальних умов проводили на установці для тензометричного вимірювання реакцій скорочення-розслаблення м'язових препаратів.

Молекулярно-генетичні методи: методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі (real-time) досліджували експресію мРНК різних генів, зокрема OXTR.

Біохімічні методи: визначення маркерів оксидативного стресу (супероксидний радикал $\cdot\text{O}_2$, гідроксильний радикал $\cdot\text{OH}$, пероксид водню H_2O_2) та перекисного окиснення ліпідів (дієнові кон'югати та малоновий діальдегід), показників, що характеризують синтез оксиду азоту (активність ендотеліальної та індукцибельної NO-синтаз), а також вміст сірководню у тканинах міометрія матки та плазми крові щурів визначали біохімічними методами.

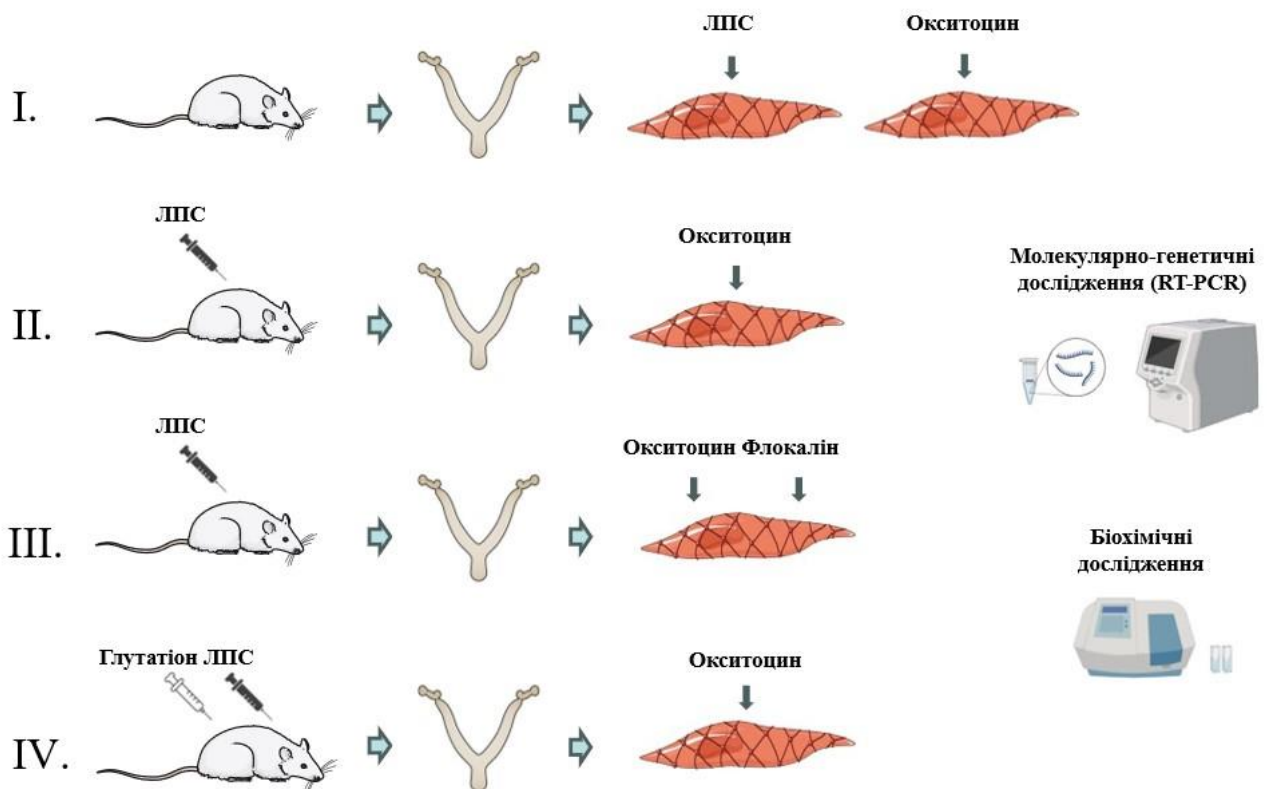


Рис. 2.1. Схема досліджень скорочувальної активності ізольованих смужок міометрія матки щурів. ЛПС – ліпополісахарид.

На рис. 2.1 позначено:

I – дослідження впливу ліпополісахариду та окситоцину на скорочувальну активність ізольованих смужок міометрія матки щурів за умов *ex vivo*;

II – дослідження впливу окситоцину на скорочувальну активність ізольованих смужок міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією при внутрішньоочеревинному введенні ліпополісахариду;

III – дослідження ефектів активації K_{ATP} -каналів флокаліном на окситоциніндуковану скоротливу активність ізольованих препаратів міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією;

IV – дослідження впливу внутрішньоочеревинного введення глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність ізольованих смужок міометрія матки щурів з ліпополісахаридіндукованою експериментальною ендотоксемією.

У контрольних тварин та у тварин після введення ліпополісахариду, а також у тварин, яким вводили ліпополісахарид та глутатіон, відбирали зразки тканини матки для молекулярно-генетичних та біохімічних досліджень та робили забір крові для біохімічних досліджень.

Ліпополісахарид («Sigma-Aldrich», США) вводили внутрішньоочеревинно 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. Експериментальним щурам проводили естрогенізацію методом підшкірного введення 17β -естрадіолу («Sigma-Aldrich», США) в дозі 0,1 мг/кг за добу до експерименту. Окситоцин (ТОВ «Біолік Фарма», Україна) додавали в перфузійний розчин в концентраціях 0,1, 1, 10 і 100 нмоль/л. Активатор K_{ATP} -каналів флокалін додавали в перфузійний розчин у концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л на тлі дії 0,1 мкмоль/л окситоцину (ТОВ

«Біолік Фарма», Україна). При дослідженні впливу ліпополісахариду на скорочувальну активність ізольованих смужок міометрія матки щурів за умов *ex vivo* його додавали в перфузійний розчин в концентраціях 0,1, 0,5 і 1,0 мкг/мл. Флокалін розчиняли у диметилсульфоксиді («Sigma-Aldrich», США), кінцева концентрація якого у перфузуючому розчині не перевищувала 0,002%.

2.3. Дослідження скоротливої активності ізольованих смужок міометрія матки щурів

Досліди проводили на ізольованих, перфузованих при 37 °С оксигенованим розчином Кребса, повздожніх смужках рогів матки довжиною 5–7 мм і шириною 2–3 мм статевозрілих самиць щурів лінії Вістар масою 220–250 г і віком 6 міс. Усі тестування здійснювали в ізометричному режимі при початковій заданій напруженості 3 мН. Температуру розчинів в експериментальній камері (37 °С з точністю до \pm °С) підтримували за допомогою автоматичного термостата KISS 208B («Huber», Німеччина). Розчин Кребса насичували киснем за допомогою газової суміші (95 % O₂ і 5 % CO₂). 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; NaHCO₃ – 15,5; NaH₂PO₄ – 1,2; MgCl₂ – 1,2; CaCl₂ – 2,5; глюкоза – 11,5; рН 7,4.

2.3.1. Реєстрація показників скоротливої активності ізольованих смужок міометрія матки.

В тензометричних експериментах на ізольованих смужках міометрія матки визначали наступні показники (рис. 2.2):

- амплітуда скорочень;
- тривалість скорочення;
- тривалість пауз між скороченнями;

- тривалість скоротливого циклу;
- частота скорочень;
- площа під кривою скорочення;
- максимальна швидкість скорочення (dF/dt_{\max});
- максимальна швидкість розслаблення ($-dF/dt_{\max}$);
- базальний тонус.

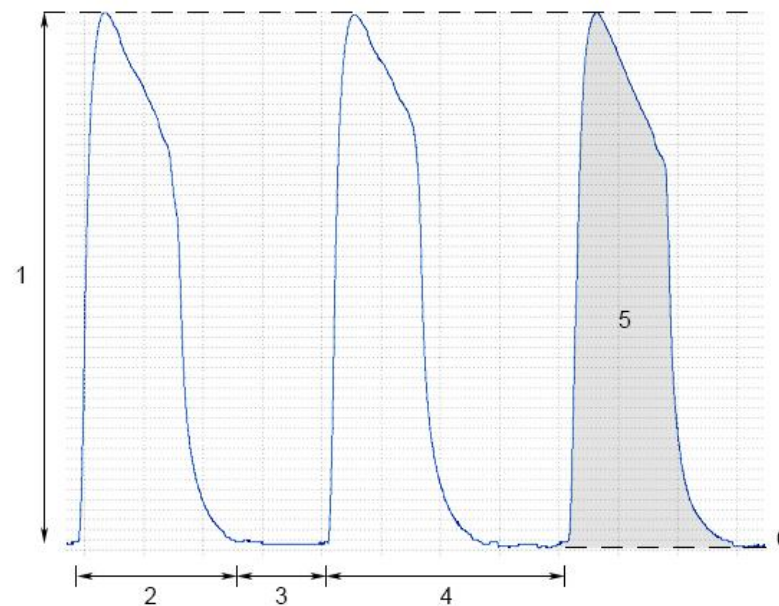


Рис. 2.2 Визначення показників скоротливої активності ізольованих смужок міометрія матки щурів. 1 – амплітуда скорочення; 2 – тривалість скорочення; 3 – тривалість пауз між скороченнями; 4 – тривалість скоротливого циклу міометрія матки; 5 – площа під кривою скорочення; 6 – базальний тонус. Нативні скорочення ізольованої смужки міометрія матки самиці щура

Під тривалістю скоротливого циклу вважали тривалість скорочення та період між скороченнями. Частоту скорочень розраховували як середній показник частоти скорочень протягом 10 хв. Під максимальною швидкістю скорочення (dF/dt_{\max}) вважали позитивний пік першої похідної скорочення, що характеризує максимально активний стан ізольованої смужки міометрію матки,

а під максимальною швидкістю розслаблення ($-dF/dt_{\max}$) вважали негативний пік першої похідної скорочення, що характеризує її максимальне розслаблення. Очевидно, що dF/dt_{\max} відбувається внаслідок збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в гладеньком'язових клітинах (ГМК) та фосфорилювання легких ланцюгів міозину, а $-dF/dt_{\max}$ є наслідком її зменшення через швидку акумуляцію кальцію у внутрішньоклітинні депо, зокрема, саркоплазматичний ретикулум.

2.4. Визначення експресії генів

Експресію мРНК визначали методом зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. Вивчали експресію мРНК генів OXTR, SOD1, CAT, MPST, CTH, KCNJ8, KCNJ11 та ACTB, що кодують окситоцинові рецептори, супероксиддисмутазу, каталазу, 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазу (3-MPST), CSE, субодиниці Kir6.1 і Kir6.2 K_{ATP} -каналів, а також β -актин. 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 β -актину ACTB (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 °С, 15 с при 95 °С та 60 с при 60 °С з використанням 7500 Fast Real-Time PCR («Applied Biosystems», США). Порогове значення циклу (Ct) розраховували автоматично програмним забезпеченням приладу. Розрахунки стандартизували за

допомогою гена β -актину.

2.5. Дослідженн біохімічних маркерів

У гомогенатах матки та плазмі крові вимірювали біохімічні маркери оксидативного стресу: швидкість утворення супероксид-аніона ($\bullet\text{O}_2^-$) та гідроксильного радикала ($\bullet\text{OH}$), а також вміст перекису водню (H_2O_2). Для оцінки утворення радикала супероксид-аніона використовували реакцію відновлення цитохрому *c*, в якій ферицитохром *c* відновлюється до фероцитохрому *c* зі зміною поглинання при 550 нм після 30-хвилинної інкубації при 37 °C (Kuthan et al., 1982). Для підвищення специфічності методу використовували ацетильований ферицитохром *c* та вимірювали його за наявності та відсутності супероксиддисмутази. Кількість супероксиду визначали за допомогою молярного коефіцієнта поглинання 28 000 моль⁻¹·см⁻¹.

Швидкість генерації $\bullet\text{OH}$ визначали методом окиснення дезоксирибози, що полягав у реєстрації збільшення поглинання при $\lambda = 532$ нм і виражали в умовних одиницях $\Delta\text{E} \cdot 10^2$ за 60 хв на 1 мг білка проби (Halliwell et al., 1988).

Метод визначення H_2O_2 базувався на непрямій реєстрації його споживання в процесі окиснення йодиду (I^-) до трийодиду (I_3^-) за наявності надлишку лактопероксидази (Huwiler et al., 1984). Утворення I_3^- контролювали спектрофотометрично при 353 нм, а його кількість визначали за допомогою молярного коефіцієнта поглинання 26 000 моль⁻¹·см⁻¹.

Маркерами перекисного окиснення ліпідів були пули дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Метод визначення ДК включав екстракцію ліпідів із зразків органічним розчинником (гептан/ізопропанол 1:1) та вимірювання поглинання при 232 нм (Gavrilov et al., 1988). Вміст ДК визначали за допомогою молярного коефіцієнта поглинання 21 000 моль⁻¹·см⁻¹.

Вимірювання концентрації МДА базувалося на його реакції з 2'-

тіобарбітуровою кислотою та утворенні триметинового комплексу у вигляді червоно-рожевого похідного (TBARS), який можна виміряти спектрофотометрично при 532 нм (Mihara and Uchiyama, 1978). Вміст МДА оцінювали з використанням молярного коефіцієнта поглинання $15\ 600\ \text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$.

Визначення активності NOS (cNOS та iNOS) проводили методами, адаптованими для спектрофотометричного вимірювання одного з продуктів реакції – L-цитруліну, основою чого була здатність NOS використовувати L-аргінін як субстрат при виробництві L-цитруліну. Для визначення активності сумарної NO-синтази (cNOS+iNOS) аліквоти проб інкубували в загальному об'ємі 1 мл суміші такого складу (мкмоль/мл): KH_2PO_4 – 50, MgCl_2 – 1, CaCl_2 – 2, НАДФН – 1, L-аргінін – 2, рН 7,0 протягом 60 хв при 37 °С. Реакцію зупиняли, додаючи 0,3 мл 2 N HClO_4 . Контроль містив повну субстратну суміш і попередньо денатурований 2 N HClO_4 білок. Суміш центрифугували при 3500 g протягом 10 хв і в надосадковій безбілковій суміші визначали вміст L-цитруліну високоспецифічним спектрофотометричним методом за кольоровою реакцією з антипірином [Boyd and Rahmatullah, 1980]. Для цього безбілкові аліквоти гомогенатів матки та плазми крові змішували з 2 мл реагенту (1 мл 59 ммоль/л діацетилмонооксиму + 1 мл 32 ммоль/л антипірину + 55 мкмоль/л сульфату заліза (II) в 6 N H_2SO_4) та 15 хв кип'ятили на водяній бані. Після охолодження визначали величину екстинції при 465 нм. Концентрацію L-цитруліну виявили за допомогою калібрувальних кривих. Чутливість методу – 0,2 мкг L-цитруліну у 1 мл, завдяки чому він може використовуватися для дослідження активності NO-синтаз, замінюючи загальноживаний радіоактивний метод з використанням радіоактивного L-аргініну. Методика визначення активності iNOS аналогічна попередній за деякими відмінностями: для визначення активності Ca^{2+} -незалежної NOS в інкубаційну суміш замість CaCl_2 додавали 2 мкмоля ЕДТА. Загальну активність cNOS (ендотеліальна NOS + нейрональна NOS) розраховували шляхом віднімання активності iNOS від

загальної активності NOS. Активність ферментів виражали як кількість L-цитруліну, що утворюється протягом 1 хвилини, на 1 мг білка у зразку. Концентрацію L-цитруліну визначали за калібрувальними кривими. Вміст білка у зразках гомогенатів тканини серця визначали методом Лоурі (Lowry et al., 1951).

Для визначення вмісту H_2S до 0,5 мл 1% розчину ацетату цинку ($\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) додавали аликвоти проб та протягом 10 хвилин інкубували при температурі $37,5\text{ }^\circ\text{C}$, а потім 0,5 мл 20 ммоль/л N, N-DPD (диметил-п-фенілендіамін) і 0,5 мл 30 ммоль/л розчину FeCl_3 . Отриману суміш протягом 10 хв інкубували в темному та холодному ($t = 4\text{ }^\circ\text{C}$) місці. Після інкубації до суміші додавали 1 мл 10% трихлороцтової кислоти і 5 хв. центрифугували при 1,5 тис. об/хв. Оптичну щільність надосадової рідини вимірювали фотоелектроколориметрично при $\lambda = 670\text{ нм}$ (Mys et al., 2022). Вміст H_2S розраховували на основі калібрувальної кривої NaHS в нмоль/г білка.

2.6. Використані реактиви

Усі реактиви, що використовували для приготування перфузійних розчинів та середовищ виділення, а також норадреналін, ліпополісахарид, 17β -естрадіол та диметилсульфоксид були виробництва фірми «Sigma-Aldrich» (США). Ліпополісахариди з *Escherichia coli* O111:B4 (CAS-№ 93572-42-0). Глутатіон (Неравал) був вироблений фірмою «ВалартінФарма» (Італія/Україна), окситоцин — ТОВ «Біолік Фарма» (Україна), активатор K_{ATP} -каналів флокалін — співробітниками Інституту органічної хімії НАН України (проф. Л.М. Ягупольський). Для генетично-молекулярних досліджень використовували реагент Tri («Sigma-Aldrich», США), набір для синтезу кДНК (зворотної транскрипції), а також RevertAid First Strand, TaqMan™ Gene Expression Assay і TaqMan™ Fast Universal PCR Master Mix та праймери для генів OXTR (Rn00563503_m1), SOD1 (Rn00566938_ml), CAT (Rn00560930_ml),

MPST (Rn00593744_m1), СТН (Rn00567128_m1), KCNJ8 (Rn01492857_m1), KCNJ11 (Rn01764077_s1) та β -актину АСТВ (Rn00667869_m1) виробництва «Thermo Fisher Scientific», (США). Для біохімічних досліджень використовували добірки реактивів фірм «Філіст-Діагностика» та АТ «Реагент» (м. Дніпропетровськ, Україна), набори NeoPrep50 (Неоген, Україна), «Amersham» (Велика Британія), а також діацетилмонооксим та антипірин (“Sigma”, США).

2.7. Статистичне оброблення результатів

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. Тести Брауна-Форсайта та Велха були використані у разі гетероскедастичності. Порівняння між групами проводили дисперсійним аналізом one-way ANOVA з допоміжним тестом Тьюкі HSD, якщо спостерігалася гомоскедастичність. Результати виражали як середнє значення (M) \pm SEM (стандартна похибка середнього). Значення $P < 0,05$ розглядалися як статистично достовірні.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Вплив ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки щурів за умов *ex vivo*

Збереження фізіологічної функції матки ссавців є важливою умовою забезпечення репродуктивної здатності організму. Одними із індукторів порушень її функції є зміни, що спричиняються ендотоксинами бактеріального походження, зокрема ліпополісахаридами (Lu et al., 2022; Du et al., 2023). Важливою для підтримання репродуктивної функції матки є її фізіологічна скорочувальна здатність.

При цьому важливим для з'ясування ефектів ліпополісахариду на скоротливу функцію матки є вивчення як його опосередкованого впливу на її міометрій, так і безпосередню дію, без індукції системного запалення, адже слід розрізнити два аспекти ефектів ліпополісахариду на скоротливу функцію матки: системну дію та зміни в цілісному організмі, і локальну – на рівні міометрія матки. Мета цієї частини роботи – дослідження впливу ліпополісахариду на скорочувальну активність міометрія матки щурів за умов *ex vivo*.

Ліпополісахарид дозозалежно збільшував амплітуду спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів (рис.3.1). За дії ліпополісахариду у концентраціях 0,1, 0,5 і 1,0 мкг/мл амплітуда скорочень м'язових смужок на 20-ту хвилину збільшувалася на $6,50\% \pm 0,63\%$, $10,52\% \pm 0,77\%$ і $12,75\% \pm 2,3\%$ ($P < 0,05$) відповідно. При його концентраціях 0,1 і 0,5 мкг/мл приріст амплітуди скорочень відбувався повільно в часі і на 10-ту хвилину становив $1,81\% \pm 0,12\%$ і $6,59\% \pm 0,62\%$ відповідно, при концентрації 1 мкг/мл – $10,51\% \pm 1,99\%$, що свідчить про дозозалежний ефект ліпополісахариду.

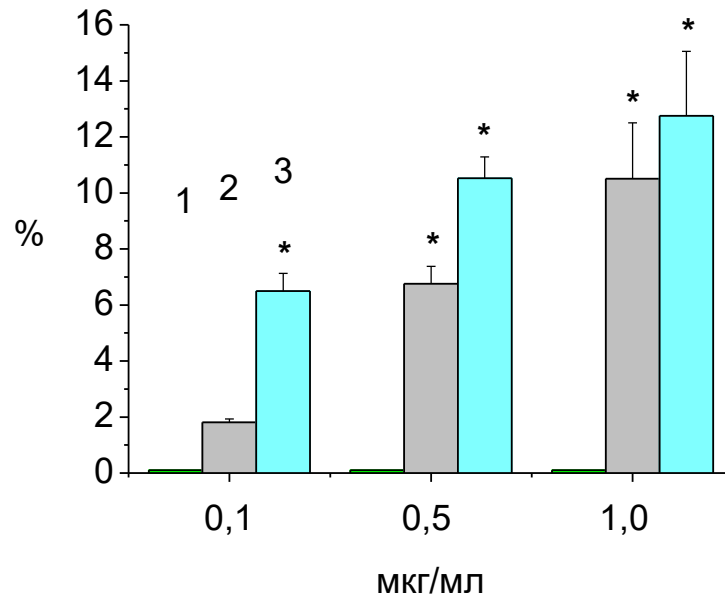


Рис. 3.1. Вплив ліпополісахариду у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл на приріст амплітуди спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки у контролі (1), на тлі дії ліпополісахариду на 15-й (2) та 30-й (3) хвилинах відповідно (некумулятивна дія); $n = 9-11$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

При дії ліпополісахариду в концентраціях 0,5 і 1,0 мкг/мл достовірно збільшувалися показники, що відображають площу під кривою скорочення, і характеризують напруження смужки міометрія і тісно корелюють з концентрацією Ca^{2+} в ділянці міофібрил (рис.3.2). Подібно до приросту амплітуди, у разі максимальної використаної нами концентрації ліпополісахариду площа під кривою скорочення змінювалася швидше: на 15-й хвилині дії ліпополісахариду при концентрації 1 мкг/мл було її збільшення на $25,39\% \pm 3,47\%$ ($P < 0,05$), тоді як при концентрації 0,5 мкг/мл – на $16,08\% \pm 2,63\%$ ($P < 0,05$). З часом площа під кривою скорочення при дії досліджуваних концентрацій ліпополісахариду вирівнювалася і на 30-ту хвилину експерименту становила $28,40\% \pm 4,91\%$ і $29,51\% \pm 4,69\%$ ($P < 0,05$) при концентраціях 0,5 і 1,0 мкг/мл відповідно.

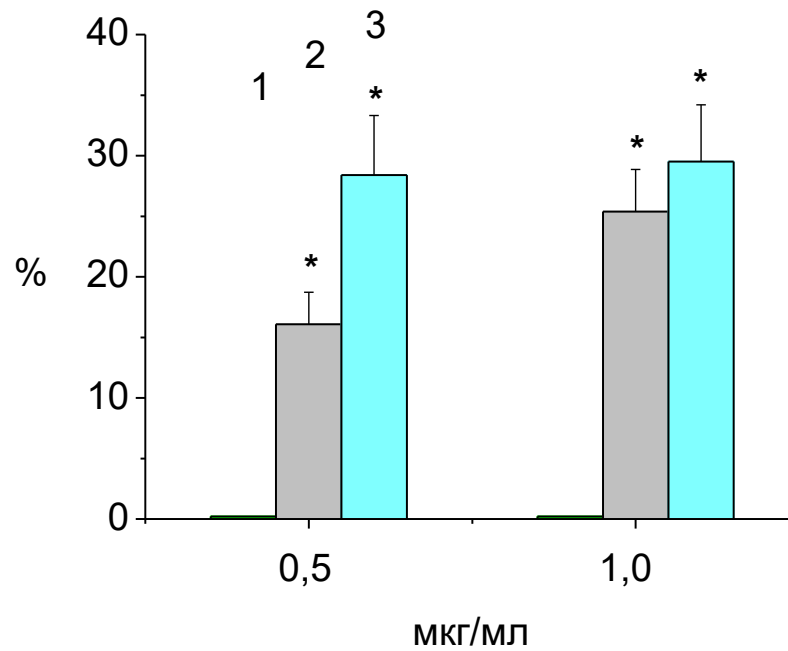


Рис. 3.2. Вплив ліпополісахариду у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл на приріст площі під кривою амплітуди скорочень ізольованих смужок міометрія матки у контролі (1), на тлі дії ліпополісахариду на 15-й (2) та 30-й (3) хвилини відповідно (некумулятивна дія); $n = 9-11$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

На рис.3.3 показано типову зміну площі під кривою скорочення. Підвищення амплітуди скорочення та площі свідчить про підвищення напруження міометрія матки, що може мати значні порушення репродуктивної функції самиць, що підтверджувалося результатами, отриманими на ізольованих повздожних смужках міометрія матки корів (Wiebe et al., 2021). Найбільш ефективним щодо підвищення амплітуди спонтанних скорочень і площі під їх кривою ліпополісахарид у концентраціях 0,1 – 1 мкг/мл був у перші півгодини перфузії (Wiebe et al., 2021).

Підвищенню площі під кривою скорочення окрім збільшення амплітуди скорочення також викликає і підвищення тривалості скорочення (рис.3.4). Показано, що ліпополісахарид у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл вірогідно

збільшував тривалість скорочення на $6,51\% \pm 3,73\%$, $22,59\% \pm 3,12\%$ і $16,18\% \pm 2,40\%$ відповідно. Слід зауважити, що у концентрації $0,1$ мкг/мл ліпополісахарид мінімально змінював як амплітуду, так і тривалість скорочення. Відповідно, площа під кривою скорочення при дії ліпополісахариду у досліджуваній концентрації мала лише тенденцію до підвищення.

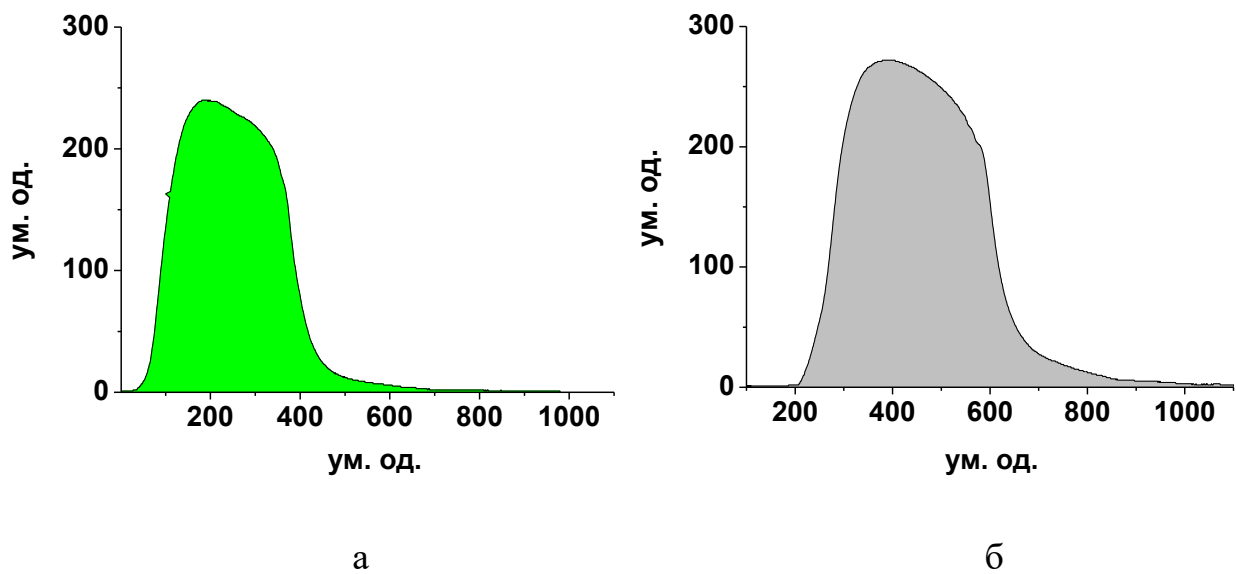


Рис. 3.3. Розрахунок площі під кривою скорочення ізольованих смужок міометрія матки контрольних щурів (а) та на тлі дії ліпополісахариду (б) у концентрації $0,5$ мкг/мл; $n = 9-11$

При цьому за дії ліпополісахариду у цій концентрації значно, на $23,06\% \pm 2,79\%$, збільшувалася тривалість інтервалів між скороченнями (див. рис. 3.4). Водночас при дії ліпополісахариду у 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 показників як тривалості скорочення, так і тривалості пауз між ними.

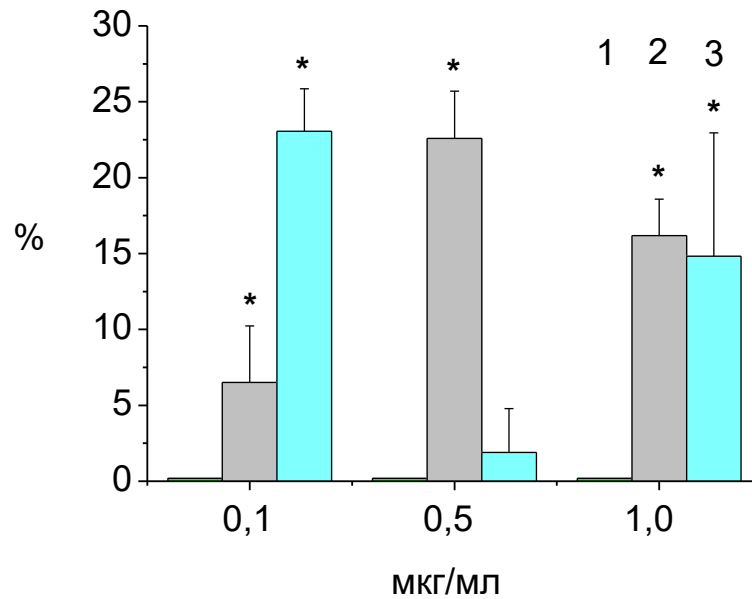


Рис. 3.4. Вплив ліпополісахариду у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл на приріст тривалості спонтанних скорочень (2) та періодів між ними (3) ізольованих смужок міометрія матки щурів (некумулятивна дія) та у контролі (1); $n = 9-11$. Результати представлені як $M \pm SEM$. $*P < 0,05$ порівняно з контролем

Підвищення значень отриманих показників призводило до збільшення загальної тривалості скоротливого циклу, який складається з тривалості скорочення та періоду між ними (рис. 3.5).

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 $9,64\% \pm 3,55\%$, $6,96\% \pm 2,73\%$ і $8,06\% \pm 3,18\%$ ($P < 0,05$) відповідно, на 30-ту хвилину перфузії – на $7,47\% \pm 3,02\%$, $7,97\% \pm 2,47\%$ і $6,82\% \pm 2,33\%$ ($P < 0,05$) відповідно (рис.3.6).

Водночас при всіх використаних у експериментах концентраціях

ліпополісахарид неістотно знижував рівень базального тону, в середньому на $1,92\% \pm 0,25\%$ порівняно з контрольними значеннями. Найбільший ефект спостерігався при дії ліпополісахариду в концентрації 0,5 мкг/мл, де фіксували зниження на 2,14 %. 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 тону, збільшення тривалості скорочень та скоротливого циклу, а також зменшення частоти скорочень (Nasibian et al., 2020).

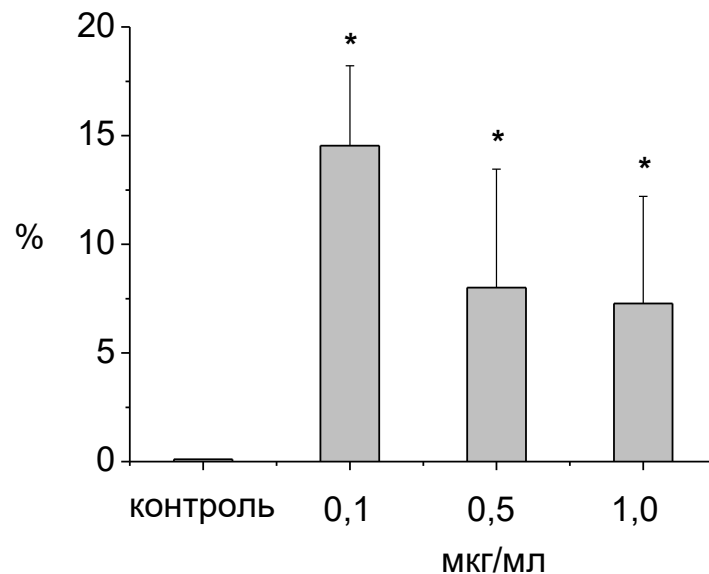


Рис. 3.5. Вплив ліпополісахариду у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл на приріст тривалості скоротливого циклу ізольованих смужок міометрія матки щурів (некумулятивна дія); $n = 9-11$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

Перфузія смужки матки розчином ліпополісахариду у концентрації 1,0 мкг/мл вірогідно підвищувала максимальну швидкість розвитку скорочення

($+dF/dt_{max}$), зокрема, на 15-й хвилині дії – на $17,57\% \pm 1,1\%$ ($P < 0,006$), на 30-й хвилині – на $30,15\% \pm 0,095\%$ ($P < 0,001$) 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 іонів Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму, зокрема при активації 1,4,5-інозитолтрифосфат (IP3)-рецепторів чи р'анодинових рецепторів (Nasibian et al., 2020). Отримані результати добре корелюють зі збільшенням амплітуди скорочень та площею під кривою скорочення. При концентраціях ліпополісахариду 0,1 і 0,5 мкг/мл достовірних змін максимальної швидкості скорочень ($+dF/dt_{max}$) не спостерігали.

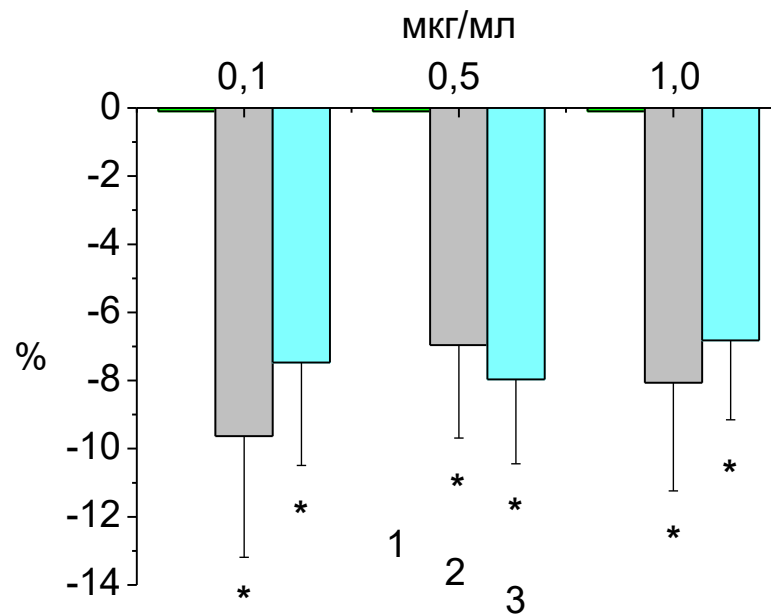


Рис. 3.6. Вплив ліпополісахариду у концентраціях 0,1, 0,5 і 1 мкг/мл на приріст частоти спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки у контролі (1), на тлі дії ліпополісахариду на 15-й (2) та 30-й (3) хвилинах відповідно (некумулятивна дія); $n = 9-11$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

При дії ліпополісахариду у максимальній концентрації (1,0 мкг/мл) відмічено лише тенденцію до зменшення фази розслаблення міометрія (максимальної швидкості розслаблення $-dF/dt_{\max}$) на $8\% \pm 0,45\%$ і $11\% \pm 0,83\%$ порівняно з контрольними значеннями на 15-й і 30-й хвилинах відповідно. Проте при дії ліпополісахариду у концентрації 0,1 мкг/мл було достовірне на $19,11\% \pm 0,12\%$ ($P < 0,01$) зменшення тривалості фази розслаблення міометрія. Цей факт може свідчити про посилення виведення Ca^{2+} зі цитоплазми переважно до саркоплазматичного ретикулула Ca^{2+} -АТФазою, адже негативний пік першої похідної скорочення ($-dF/dt_{\max}$) характеризує максимальну деактивацію м'язового препарату міометрія внаслідок закінчення потенціалу дії та зниженням вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} (Tsymbalyuk et al., 2023, 2024 б; Veklich et al., 2023 а). Підвищення приросту швидкості досягнення максимуму скорочення і максимуму розслаблення ізольованих смужок міометрія матки щура було також показано раніше для пептидоглікану (Nasibian et al., 2020). 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 вказують на суттєві зміни 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. 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, SCN і канали витоку Na^+ , NALCN, катіонні канали, що активуються гіперполяризацією, Na^+ - K^+ -АТФаза (Wray and Arrowsmith, 2021; Tsymbalyuk et al., 2024 а, 2025; Veklich et al., 2023 б; Maliuk et al., 2025). Проте обов'язкову роль у процесах скорочення міометрія відіграє Ca^{2+} -залежне фосфорилування 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 MLCK (Somlyo and Somlyo, 1994; Tsymbalyuk et al., 2023,

2024 б; Veklich et al., 2023 а). Ця кіназа фосфорилує регуляторний легкий ланцюг міозину, що дає йому змогу гідролізувати АТФ і взаємодіяти з актином. Зменшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} дезактивує MLCK, надаючи змогу міозину дефосфорилуватися фосфатазою, що призводить до розслаблення м'яза (Wray and Arrowsmith, 2021). 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 (Wray and Arrowsmith, 2021). Були запропоновані такі механізми підвищення скоротливої активності ізольованих смужок міометрія матки при дії структурних компонентів бактеріальної стінки: посилення трансмембранного надходження іонів Ca^{2+} у цитоплазму через потенціалзалежні Ca^{2+} -канали L-типу та вивільнення Ca^{2+} із клітинних депо при активації IP_3 - чи ріанодинових рецепторів (Ross et al., 2004; Nasibian et al., 2018; 2020). Додатковим механізмом підвищення збудливості матки при дії ліпополісахариду є пригнічення Na^+, K^+ -АТФази плазматичної мембрани (Ross et al., 2004). 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_{ATP} -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 цАМФ зменшують скорочувальну здатність міометрія (Malik et al., 2021; Strutynskyi, 2019; Gross and Peart, 2003; Voitychuk et al., 2011). Підвищення вмісту цАМФ активує цАМФ-залежну протеїнкіназу А, а цГМФ – цГМФ-залежну протеїнкіназу G, внаслідок чого зменшується співвідношення активних MLCK до активних фосфорильованих легких ланцюгів міозину (MLCP), що сприяє дефосфорилуванню міозину і зменшенню скоротливої активності м'яза (Malik

et al., 2021; Somlyo and Somlyo, 1998). Крім того, активація протеїнкінази G спричиняє зменшення вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} і тим самим пригнічує збудливі процеси і скоротливу активність м'яза (Strutynskyi et al., 2023 a). Припускають, що протеїнкіназа A фосфорилує MLCK і зменшує його спорідненість до комплексу Ca^{2+} -кальмодулін. Протеїнкінази A та G також можуть фосфорилувати білок телокін, який активує MLCP (Malik et al., 2021; Somlyo and Somlyo, 1998). Враховуючи те, що експресія телокіну в матці збільшується під час вагітності, цей механізм може сприяти підтриманню спокою матки (Moore and Bernal, 2001; Herring et al., 2006). Експресія K_{ATP} -каналів у міометрії при вагітності також підвищена, що пов'язують з попередженням небажаного підвищення скоротливої активності матки. Водночас під час пологів їх експресія значно зменшується, що дає змогу нормальному перебігу пологів (Xu et al., 2011). Ще одним механізмом попередження ліпополісахаридіндукованого підвищення скоротливої активності міометрія матки може бути збільшення продукції ендogenous сірководню, який є газоподібною сигнальною молекулою, яка разом з оксидом азоту та монооксидом вуглецю відноситься до групи газових трансмітерів. H_2S – це низькомолекулярний газотрансмітер, який є високоліпофільним і тому може проникати через клітинні мембрани без допомоги специфічних транспортних білків або рецепторів. В організмі людини H_2S існує переважно у вигляді гідросульфід-іона (HS^-) і, меншою мірою, у вигляді вільного газу. Через послідовність реакцій він може окиснюватися та утворювати діоксид сірки, сульфати та елементарну сірку, а також різні інші речовини (Kolluru et al., 2023; Iciek et al., 2022). Ендogenous H_2S генерується з L-цистеїну (L-Cys) та гомоцистеїну за допомогою цистатіонін- β -синтази (CBS) та CSE (Liu et al., 2022). Відомо, що міометрій ссавців продукує сірководень через H_2S -синтезуючі ферменти – CSE і CBS, що під час вагітності сприяє «спокою» матки (Xingji et al., 2017; Patel et al., 2009). Крім того, він може генеруватися з 3-меркаптопірувату за допомогою 3-MPST. 3-меркаптопіруват утворюється або з L-Cys (шлях цистеїн-амінотрансферази/3-MPST) за допомогою цистеїн-

амінотрансферази або з D-цистеїну (шлях DAO/3-MPST) за допомогою амінокислотної оксидази (DAO) (Sun et al., 2024). Patel та співавт. (Patel et al., 2009) першими дослідили продукцію ендogenous H₂S та розподіл CBS та CSE у тканинах матки людини та щура. Вони якісно виявили експресію CBS та CSE у невагітній матці, вагітній матці, плаценті та плодових оболонках щурів, а також у ворсинках хоріона, амніоні та міометрії плаценти людини за допомогою білкового блотингу. Подальші дослідження показали, що 3-MPST наявний у плаценті людини, причому CBS та CSE переважно знаходяться в синцитіотрофобластах та судинних ендотеліальних клітинах ворсинок хоріона. Крім того, 3-MPST та цистеїн-амінотрансфераза експресуються в маткових артеріях людини. Рівні мРНК та білка CBS підвищуються під час вагітності та на стадії проліферації менструального циклу; однак експресія білків CSE, 3-MPST та цистеїн-амінотрансферази не зазнає значних змін протягом цих періодів (Sheibani et al., 2017). В ендометрії людини експресія CBS підвищується протягом цих двох періодів, тоді як експресія CSE суттєво не змінюється. CBS та CSE переважно знаходяться в епітелії, стромі та мікросудинах ендометрію людини. У яєчниках мишей CBS експресується у фолікулярних клітинах на всіх стадіях. Після розвитку фолікулів гранульозні клітини поділяються на кумулюсні клітини та муральні гранульозні клітини, і високі рівні CBS спостерігаються в обох субпопуляціях. Однак CBS не виявляється в ооцитах (Liang et al., 2006). У фаллопієвих трубах людини CBS та CSE експресуються в епітелії (Ning et al., 2014). Сірководень бере участь у регуляції багатьох систем органів, включаючи репродуктивну систему (Sun et al., 2024; Cirino et al., 2023), та біологічних процесів, таких як ангиогенез, запалення, оксидативний стрес, аутофагія та апоптоз (Zhu et al., 2011; d'Emmanuele di Villa Bianca et al., 2017). Системи генерації H₂S були виявлені в репродуктивних системах ссавців (Kadlec et al., 2020).

Виявлено, що H₂S впливає на функцію репродуктивної системи та може мати позитивні терапевтичні наслідки при репродуктивних розладах. Показані численні позитивні ефекти H₂S на патофізіологію жіночої репродуктивної

системи, включаючи покращення перебігу передчасних пологів, ендометріозу, прееклампсії, затримки росту плода, спонтанного викидня, окисного пошкодження плаценти, імплантацію ембріона, відновлення міометрія після пологів та овуляцію тощо (Sun et al., 2024). H_2S інгібував експресію асоційованих зі скороченням білків (CAP) і активацію NF- κ B 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_{ATP} -каналів і сигнальні шляхи PI3K і кінази, що регулюється позаклітинними сигналами (ERK) (Xingji et al., 2017). Водночас активація сірководнем PI3K і ERK-кіназ сигналювання також залежала від K_{ATP} -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 (Xingji You., 2017). Вірогідно, модуляція H_2S -синтезуючих ферментів CSE і CBS піридоксаль-5-фосфатом (Mys et al., 2022) під час вагітності може попереджувати ліпополісахаридіндуковане підвищення скоротливої активності міометрія матки.

Таким чином, ліпополісахарид підвищував напруженість ізольованих смужок міометрія матки, про що свідчить значне підвищення амплітуди і тривалості скорочень та площі під кривою формування скорочення. 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, збільшував тривалість скоротливого циклу та зменшував частоту спонтанних скорочень. 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.

Описані в цьому розділі експериментальні результати опубліковані в статті Струтинського і Янчія (2025).

3.2. Окситоциніндукована скоротлива активність і базальний тонус міометрія матки щурів за різних умов експерименту

Як вже згадувалося, важливою для підтримання репродуктивної функції матки є її фізіологічна скорочувальна здатність, регулятором якої є окситоцин. Відомо, що при ендотоксемії запальна реакція викликає зміну скорочувальної здатності міометрія, впливає на функціонування матки та її реакцію на дію гормонів (Ross et al., 2004). Запальні процеси можуть збільшувати чутливість міометрія матки до окситоцину, який відіграє вирішальну роль у стимулюванні її скорочень під час пологів (Ross et al., 2004). Ця чутливість залежить від різних факторів, включаючи експресію рецепторів, гормональні взаємодії та фізіологічний стан органу. Наприклад, ендотоксини впливали на продукцію різних медіаторів, зокрема, ейкозаноїдів, які взаємодіяли з клітинами міометрія, а також на його функцію та чутливість до окситоцину (Yin et al., 2022; Ouwendijk, 1985). Вивчення чутливості міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії дає цінну інформацію про репродуктивну фізіологію та можливі ускладнення під час перебігу вагітності.

У наших експериментах окситоцин, доданий до перфузуючого розчину у концентраціях від 0,1 до 100 нмоль/л, залежно від дози, збільшував амплітуду спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів: максимально на $26,5\% \pm 7,95\%$ ($P < 0,05$; рис.3.7). При дії окситоцину в концентрації 100 нмоль/л базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки щурів збільшився на $6,5\% \pm 0,36\%$ ($P < 0,002$; рис.3.8).

На рис.3.9 представлено зміну базального тонузу за перші 10 скорочень при введенні окситоцину в концентрації 100 нмоль/л.

При дії окситоцину в концентрації 100 нмоль/л також суттєво підвищилася на $66,9\% \pm 5,82\%$ (з $7,52 \pm 1,03$ скорочень за 10 хв в контролі до $12,55 \pm 0,85$ скорочень за 10 хв при дії окситоцину в концентрації 100 нмоль/л, $P < 0,006$) частота скорочень смужок міометрія (рис.3.10).

На рис.3.11. представлено нативні криві збільшення амплітуди та частоти

скорочення, а також базального тонусу міометрія щурів при підвищенні у перфузійному розчині концентрації окситоцину з 10 до 100 нмоль/л.

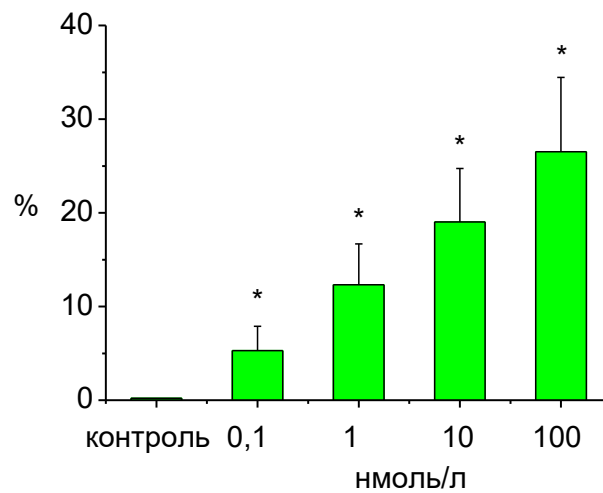


Рис. 3.7. Вплив окситоцину у концентраціях 0,1–100 нмоль/л на приріст амплітуди скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів (некумулятивна дія); $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

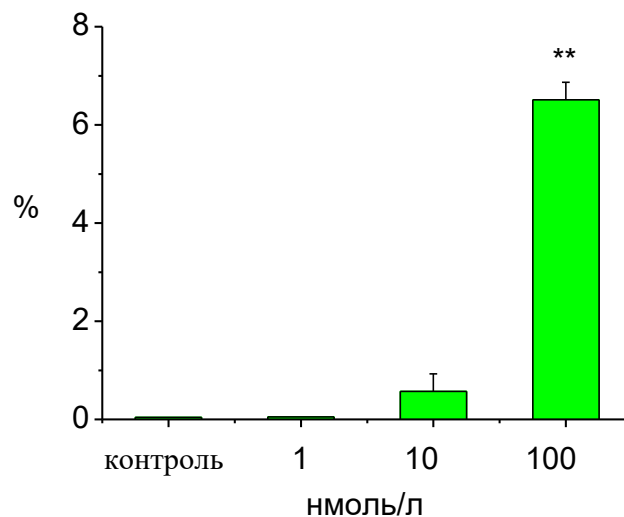


Рис. 3.8. Вплив окситоцину в концентраціях 1, 10 і 100 нмоль/л на приріст базального тонусу ізольованих смужок міометрія матки щурів (некумулятивна дія); $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. ** $P < 0,01$ порівняно з контролем

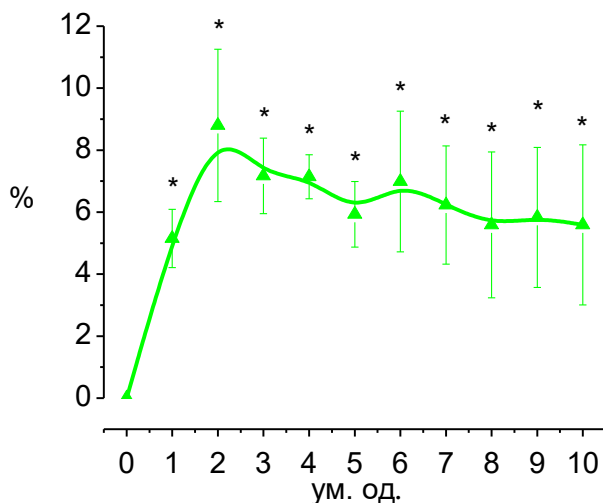


Рис. 3.9. Зміна базального тону за перші 10 скорочень при введенні окситоцину в концентрації 100 нмоль/л. За віссю абсцис — періоди між послідовними скороченнями; $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

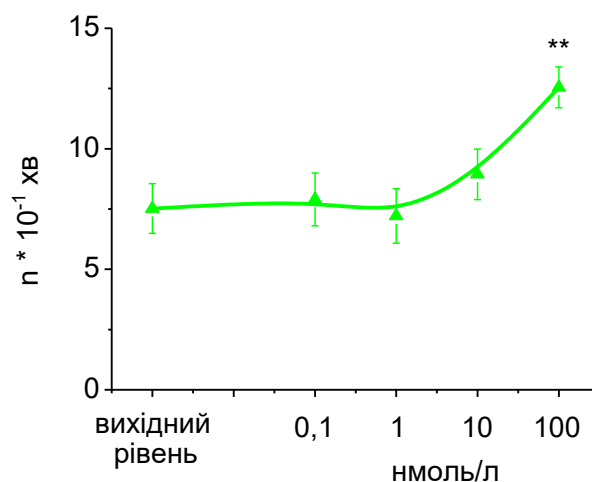
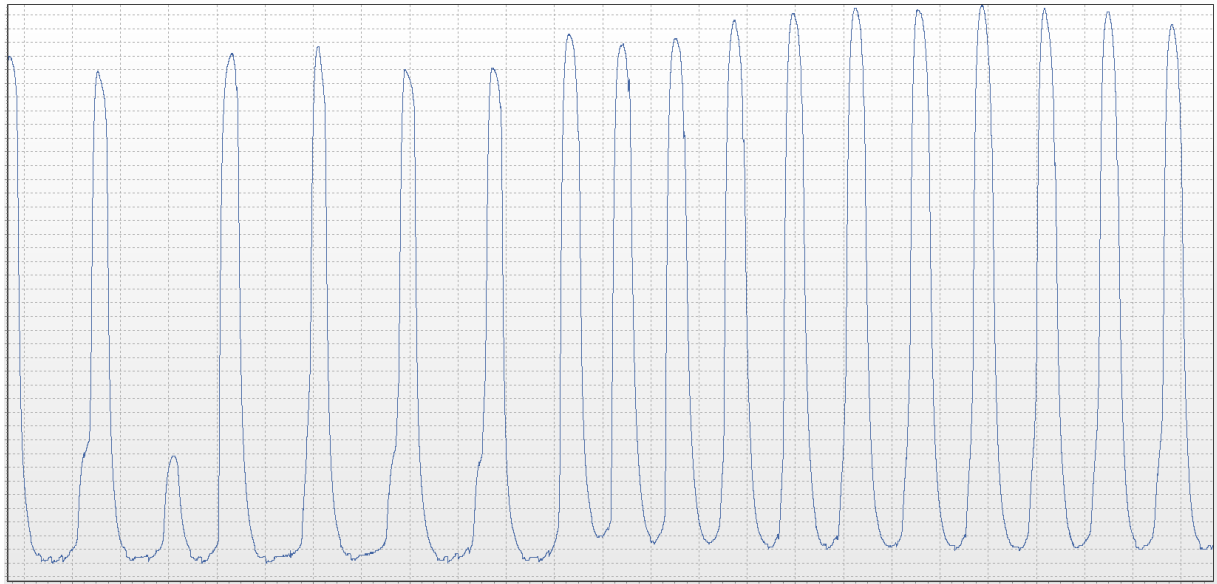


Рис. 3.10. Вплив окситоцину у межах концентрацій 0,1–100 нмоль/л на частоту скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів (некумулятивна дія); $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. ** $P < 0,01$ порівняно з вихідними значеннями

У тварин з експериментальною ендотоксемією значно посилилася скоротлива 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 раза ($P < 0,03$) відповідно, порівняно з контрольною групою щурів (див. рис.3.12).



↑
Введення окситоцину (100 нмоль/л)

Рис. 3.11. Збільшення амплітуди та частоти скорочення, а також базального тону при підвищенні у перфузійному розчині концентрації окситоцину з 10 до 100 нмоль/л. Спостерігається підвищення амплітуди скорочення на тлі підвищення базального тону. Оригінальний запис

Як засвідчили результати досліджень, на тлі дії ліпополісахариду у щурів відмічено вірогідний посилений вплив окситоцину на базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки. Якщо в контрольних дослідах 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.

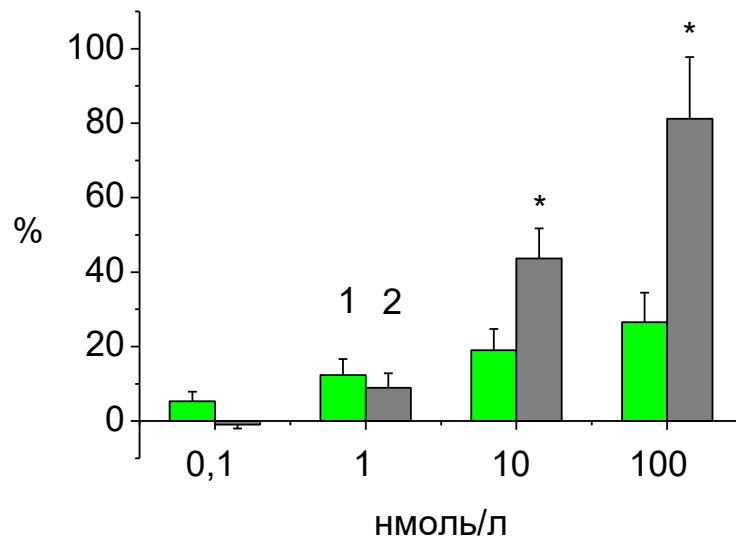


Рис. 3.12. Вплив окситоцину у концентраціях 0,1–100 нмоль/л на приріст амплітуди скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів в контролі (1) та на тлі дії ліпополісахариду (2) (некумулятивна дія); $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою

Підвищення базального тонусу на $4,99\% \pm 1,52\%$ при дії окситоцину в концентрації 10 нмоль/л було більшим як щодо значень у контрольних тварин ($0,57\% \pm 0,36\%$) при цій самій концентрації гормону ($P < 0,02$), так і щодо підвищення базального тонусу (на $0,55\% \pm 0,34\%$) у щурів з ліпополісахаридом при концентрації гормону 1 нмоль/л ($P < 0,03$; рис.3.13). 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 $14,8\% \pm 0,78\%$ ($P < 0,02$) за вихідні значення та у 2,3 раза ($P < 0,0001$) порівняно зі значенням у контрольній групі (див. рис.3.13).

Динаміка збільшення 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.3.14).

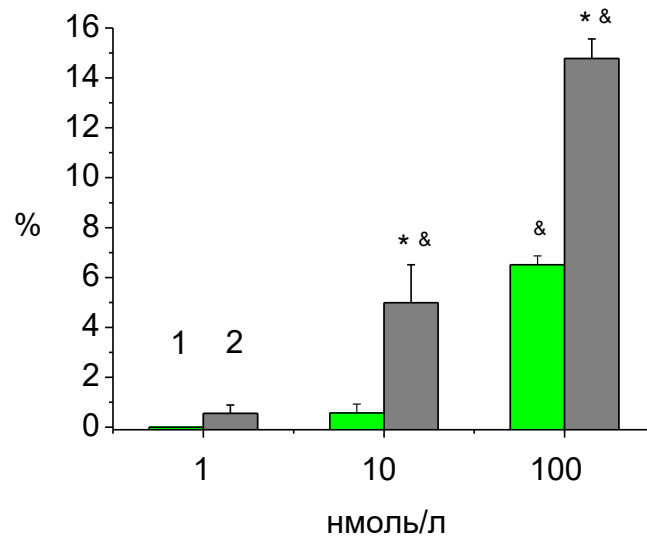


Рис. 3.13. Вплив окситоцину в концентраціях 1, 10 і 100 нмоль/л на приріст базального тонузу ізольованих смужок міометрія матки в контролі (1) та на тлі дії ліпополісахариду (2) (некумулятивна дія); $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою

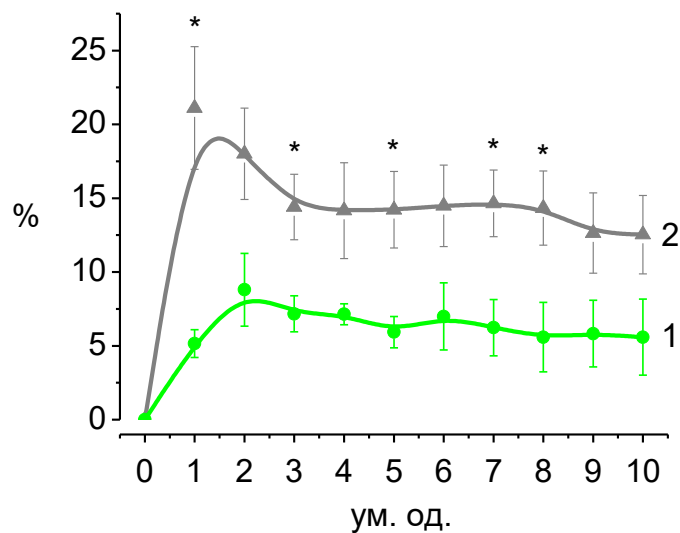


Рис. 3.14. Зміна базального тонузу за перші 10 скорочень при введенні окситоцину в концентрації 100 нмоль/л в контролі (1) та на тлі дії ліпополісахариду (2). За віссю абсцис — періоди між послідовними скороченнями; $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою

Частота скорочень смужок міометрія щурів з експериментальною ендотоксемією достовірно не відрізнялася від такої у контрольних тварин (рис.3.15). Проте при введенні окситоцину в концентраціях 10 і 100 нмоль/л цей показник збільшувався у 1,48 раза ($P < 0,04$) та 1,71 раза ($P < 0,002$) відповідно порівняно з вихідним рівнем (див. рис.3.15). Описані в цьому розділі експериментальні результати опубліковані в статті Струтинського та ін. (2025 б).

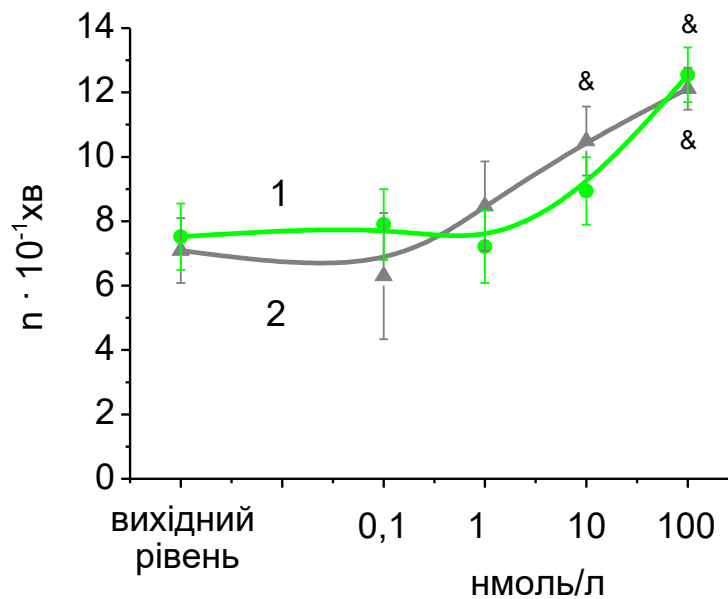


Рис. 3.15. Вплив окситоцину у концентраціях 0,1–100 нмоль/л на частоту скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів в контролі (1) та на тлі дії ліпополісахариду (2) (некумулятивна дія). За віссю ординат показано середню частоту скорочень за 10 хв; $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. & $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем (до дії окситоцину)

3.3. Вплив глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність і базальний тонус міометрія матки щурів

Значного впливу на функціональний стан міометрія при ендотоксемії може завдавати збільшення продукції АФК, зокрема мітохондріального

походження, що призводить до його пошкодження та дисфункції матки (Hadi et al., 2015). 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 (Hadi et al., 2015; Yurttancikmaz et al., 2024).

Введення тваринам глутатіону значно зменшувало вплив ліпополісахариду на окситоциніндуковані зміни скоротливої активності міометрія матки. Амплітуда скорочень смужок міометрія у цієї групи тварин зменшувалася до контрольних значень (рис.3.16, крива 3), зокрема, у 3,1 та 3,8 раза ($P < 0,02$) при концентраціях окситоцину 10 і 100 нмоль/л відповідно.

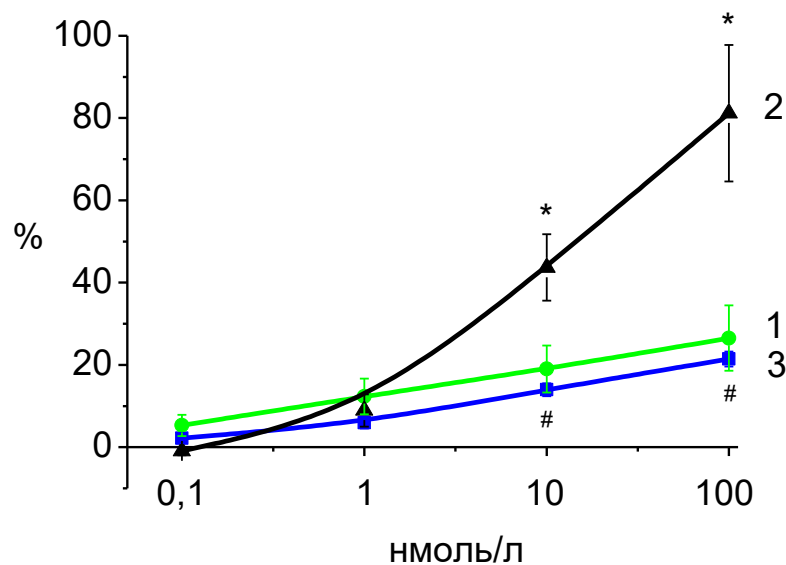


Рис. 3.16. Вплив окситоцину у концентраціях 0,1–100 нмоль/л на приріст амплітуди скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів в контролі (1), на тлі дії ліпополісахариду (2) та дії ліпополісахариду і глутатіону (3) (некумулятивна дія); $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою, # $P < 0,05$ порівняно з групою тварин, що отримували ліпополісахарид

Глутатіон запобігав значному окситоциніндукованому підвищенню базального тонусу матки у щурів, яким вводили ліпополісахарид. Зокрема, у тварин, яким вводили глутатіон, базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки був у 2,1 та 1,8 раза ($P < 0,001$) меншим при концентраціях окситоцину 10 і 100 нмоль/л відповідно (див. рис.3.17).

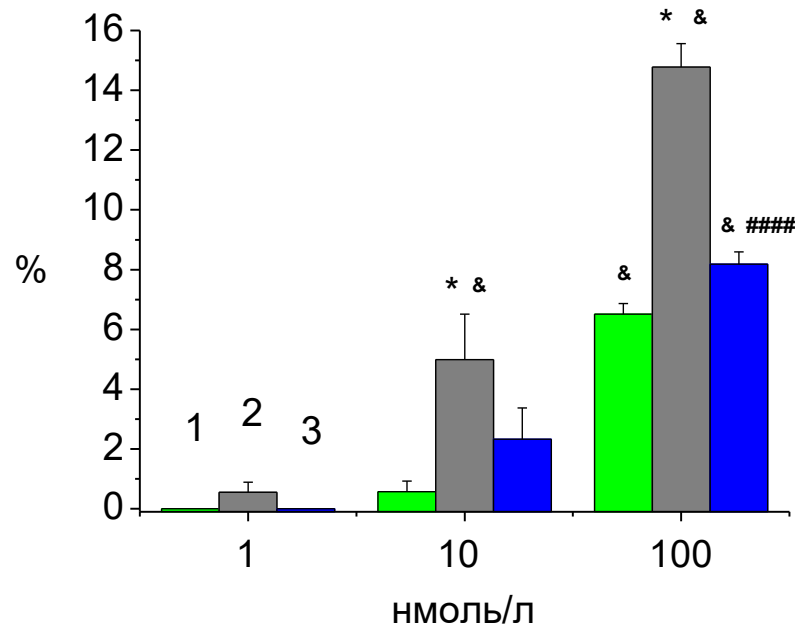


Рис. 3.17. Вплив окситоцину в концентраціях 1, 10 і 100 нмоль/л на приріст базального тонусу ізольованих смужок міометрія матки у контролі (1), на тлі дії ліпополісахариду (2) та дії ліпополісахариду і глутатіону (3) (некумулятивна дія); $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою, #### $P < 0,001$ порівняно з групою, що отримували ліпополісахарид, & $P < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями (до дії окситоцину)

При максимальній використаній у досліджах концентрації гормону 100 нмоль/л базальний тонус був близький до контрольних значень у щурів без введення ліпополісахариду (див. рис.3.17, 3.18).

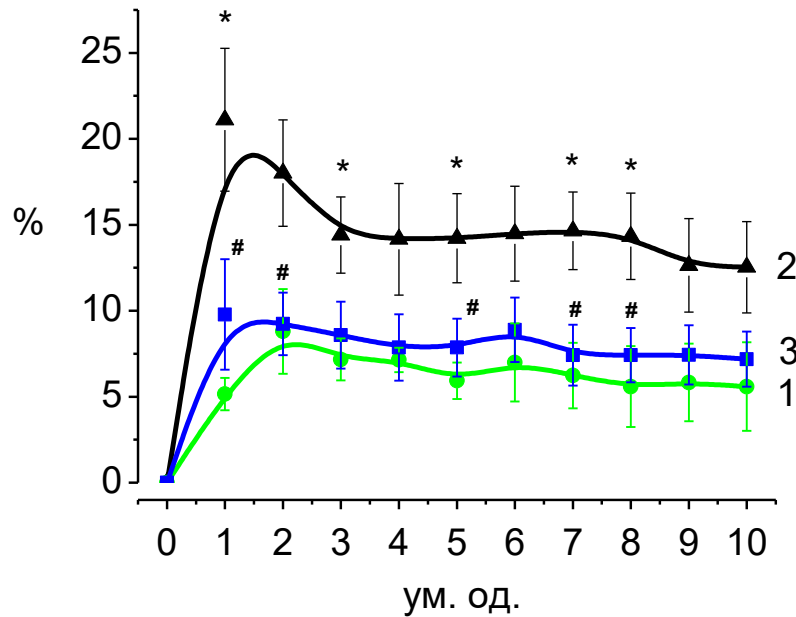


Рис. 3.18. Зміна базального тонузу ізольованих смужок міометрія матки в часі у контролі (1), на тлі дії ліпополісахариду (2), а також дії ліпополісахариду і глутатіону (3) при введенні окситоцину у концентрації 100 нмоль/л; $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою, # $P < 0,05$ порівняно з групою, що отримували ліпополісахарид

Частота скорочень у смужках міометрія щурів, що отримували ліпополісахарид і глутатіон, при введенні окситоцину в концентрації 100 нмоль/л була збільшеною у 1,42 раза ($P < 0,05$) порівняно з вихідними значеннями (див. рис.3.19). Проте у всіх трьох групах тварин частота скорочень ізольованих смужок міометрія матки достовірно не відрізнялася між собою (див. рис.3.19).

Глутатіон бере участь у підтриманні окисно-відновного гомеостазу клітини та ефективному функціонуванні білкових систем, особливо мітохондріального ланцюга транспорту електронів, активності АТФази, іонних каналів, транспортерів, та у регуляції експресії білків (Homma and Fujii, 2015; Guoyao et al., 2004; Strutynska et al., 2023; Marí et al., 2020; Strutynskyi et al., 2023

б). Збільшення експресії K_{ATP} -каналів може бути одним із механізмів дії глутатіону для попередження ліпополісахаридіндукованого збільшення скоротливої активності міометрія матки (Strutynskyi et al., 2023 б). Ендотоксини здатні 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 ретикулума (Ross et al., 2004; Nasibian et al., 2020).

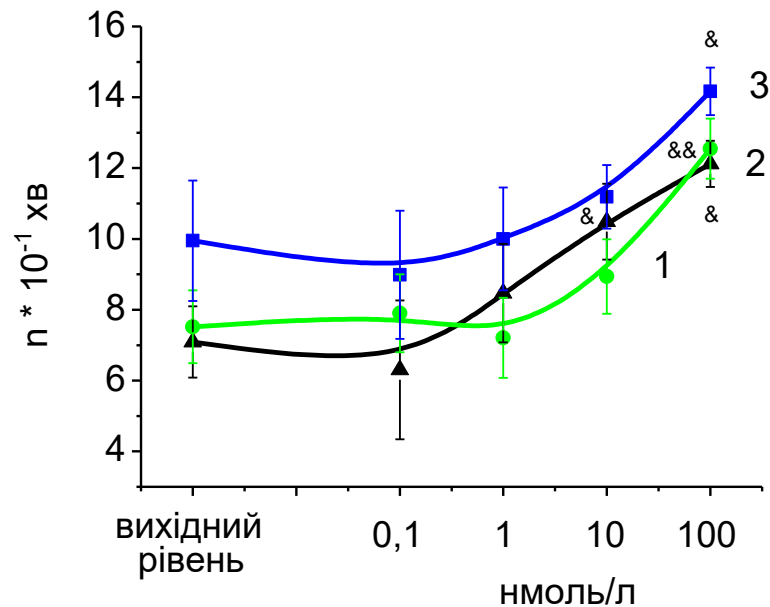


Рис. 3.19. Вплив окситоцину у концентраціях 0,1–100 нмоль/л на частоту скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів у контролі (1), на тлі дії ліпополісахариду (2), а також ліпополісахариду і глутатіону (3) (некумулятивна дія). За віссю ординат показано середню частоту скорочень за 10 хв; $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. $\&P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем (до дії окситоцину), $\&\&P < 0,01$ порівняно з вихідними значеннями (до дії окситоцину)

Збільшення збудливості клітин міометрія матки, можливо, відбувається ще й через пригнічення активності натрієвої помпи (Ross et al., 2004; Nasibian et al., 2020). 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 (Gross and Peart, 2003; Strutynskyi, 2019; Voitychuk et al., 2011).

Отже, збільшення за допомогою глутатіону експресії K_{ATP} -каналів в матці, збільшення їх щільності на мембранах клітин міометрія, може бути одним із механізмів пригнічення скоротливої активності міометрія матки, оскільки відкривання K_{ATP} -каналів у матці зменшує її скоротливу активність (Xu et al., 2011, Hong et al., 2016). Крім того, ін'єкції глутатіону підвищували вміст гормонів яєчників, таких як естроген і прогестерон, що може покращити овуляцію та загальне репродуктивне здоров'я (Yurttancikmaz et al., 2024).

Таким чином, 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 попереджувалося введенням тваринам антиоксиданта глутатіону. Таким чином, застосування глутатіону при експериментальній ендотоксемії значно покращувало функції міометрія матки, що може бути розцінено як протекторний засіб. Описані в цьому розділі експериментальні результати опубліковані в статті Струтинського та ін. (2025 б).

3.4. Ефекти активації ATP -чутливих калієвих каналів флокаліном на окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів за умов експериментальної ендотоксемії

Фізіологічний стан скоротливої функції гладких м'язів міометрія матки ссавців є однією із умов для забезпечення репродуктивної здатності організму.

Адже її зсув у бік гіпер- чи гіпоактивності може бути причиною порушення репродуктивної функції самиць, імплантації зародків у міометрії матки, перебігу вагітності та родової активності. Як було показано у попередньому підрозділі, у тварин з ліпополісахаридіндукованою експериментальною ендотоксемією ефекти такого важливого регулятора фізіологічної скоротувальної здатності матки, як окситоцин, значно посилювалися. Іншим фізіологічним ендогенним регулятором скоротливої функції матки у самиць, зокрема перебігу вагітності і пологів, є система K_{ATP} -каналів клітинних мембран. Їх активація призводить до гіперполяризації сарколемальної мембрани міоцитів, зменшення вмісту цитоплазматичного кальцію та попередження посилення скоротливої активності міометрія матки, яке може мати патологічні наслідки під час вагітності (Voitychuk et al., 2011; Philypov et al., 2016; Gross and Peart, 2003; Hong et al., 2016). Метою цієї частини роботи було дослідження ефектів активації K_{ATP} -каналів флокаліном на окситоциніндуковану скоротливу активність ізольованих препаратів міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією.

Приріст амплітуди скорочень ізольованих смужок міометрія щурів з ендотоксемією у відповідь на дію окситоцину у концентрації 0,1 мкмоль/л збільшувався у 1,81 раза ($P < 0,02$; рис. 3.20).

Активація K_{ATP} -каналів при додаванні в перфузійний розчин флокаліну в концентраціях 0,1 і 1 мкмоль/л значно зменшувала приріст амплітуди окситоциніндукованих скорочень міометрія, а підвищення його концентрації до 10 мкмоль/л повністю скасовувало вплив окситоцину на амплітуду скорочень у тварин з ендотоксемією (див. рис. 3.20).

Дія флокаліну на амплітуду окситоциніндукованих скорочень смужок міометрія мала дозозалежний характер. У концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л він зменшував амплітуду скорочень на $50,2\% \pm 6,38\%$, $83,7\% \pm 18,04\%$ і $121,9\% \pm 15,03\%$ ($P < 0,05$ для всіх значень) відповідно (рис. 3.21).

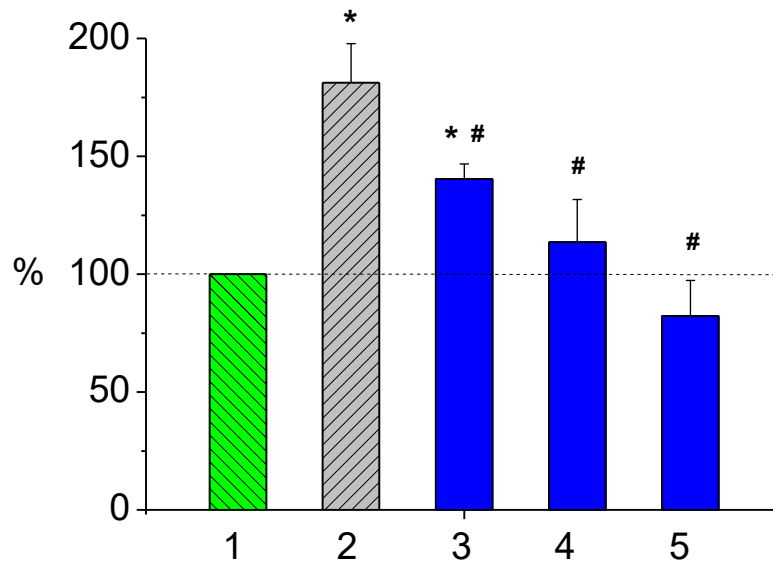


Рис. 3.20. Приріст амплітуди окситоциніндукованих (0,1 мкмоль/л окситоцину) скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів з ендотоксемією: 1 – за 100% прийнято амплітуду спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів з ендотоксемією (контроль); 2 – окситоцин; 3, 4 і 5 – флокалін у концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л відповідно на тлі дії окситоцину (некумулятивна дія); $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, яким вводили окситоцин

Як засвідчили результати досліджень, на тлі дії ліпополісахариду у щурів з ендотоксемією посилюється вплив окситоцину на базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки (рис. 3.22). Зокрема, при концентрації цього гормону 0,1 мкмоль/л він підвищувався у середньому на $14,8\% \pm 2,64\%$ ($P < 0,02$).

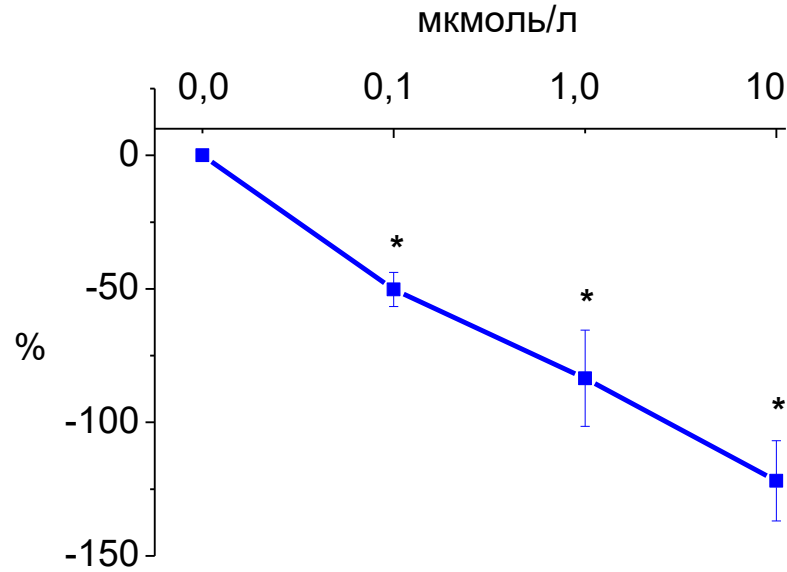


Рис. 3.21. Дозозалежні зменшення амплітуди окситоциніндукованих (0,1 мкмоль/л окситоцину) скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів з ендотоксемією за допомогою флокаліну; некумулятивна дія; $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

На відміну від контрольних тварин, у щурів з експериментальною ендотоксемією після введення окситоцину підвищення базального тону набувало пікових значень, з подальшим виходом на плато і поступовим зниженням (рис. 3.23). Додавання в перфузійний розчин флокаліну в концентраціях 0,1 і 1 мкмоль/л мало тенденцію до зниження базального тону на $20,5\% \pm 1,9\%$ і $32,3\% \pm 3,1\%$ відповідно. При збільшенні його концентрації до 10 мкмоль/л значення набували достовірності; відбувалося зниження на $52,7\% \pm 4,9\%$ ($P < 0,05$, див. рис. 3.22).

Частота скорочень смужок міометрія щурів з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією достовірно не відрізнялася від такої у контрольних тварин. Додавання в перфузійний розчин окситоцину дозозалежно збільшувало цей показник, з максимальним збільшенням на $70,9\%$ ($P < 0,002$) при концентрації окситоцину 0,1 мкмоль/л (рис. 3.24). Активація

К_{АТФ}-каналів дозозалежно зменшувала окситоциніндуковане збільшення частоти скорочень. Зокрема, флокалінів у концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л її зменшував на $7,1\% \pm 0,6\%$, $17,8\% \pm 1,5\%$ і $47,1\% \pm 3,2\%$ ($P < 0,002$) відповідно (див. рис. 3.24).

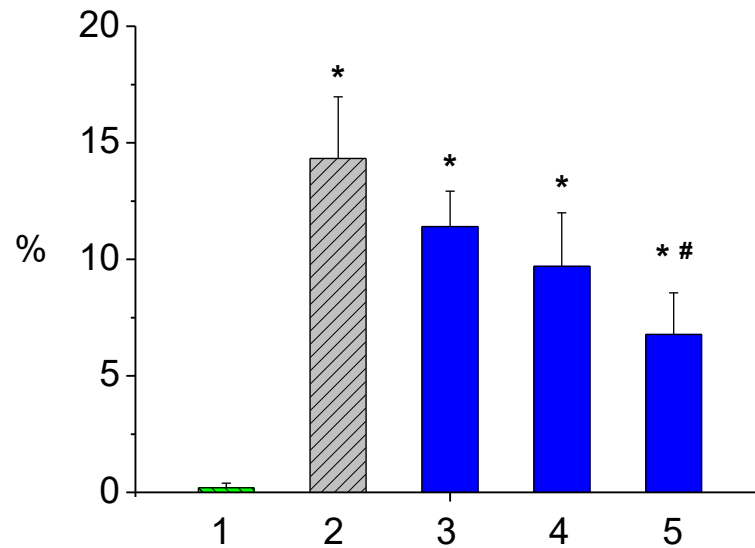


Рис. 3.22. Вплив флокаліну на окситоциніндукований приріст базального тону ізолюваних смужок міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією при введенні окситоцину чи флокаліну: 1 – контроль; 2 – окситоцин (0,1 мкмоль/л); 3, 4 і 5 – окситоцин (0,1 мкмоль/л) і флокалін у концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л відповідно (некумулятивна дія) на тлі дії окситоцину; $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно з дією окситоцину

На рис.3.25. представлено нативні криві зменшення амплітуди та частоти скорочення, а також базального тону міометрія щурів у відповідь на введення в перфузійний розчин флокаліну (1 мкмоль/л) на тлі попереднього їх підвищення окситоцином (100 нмоль/л).

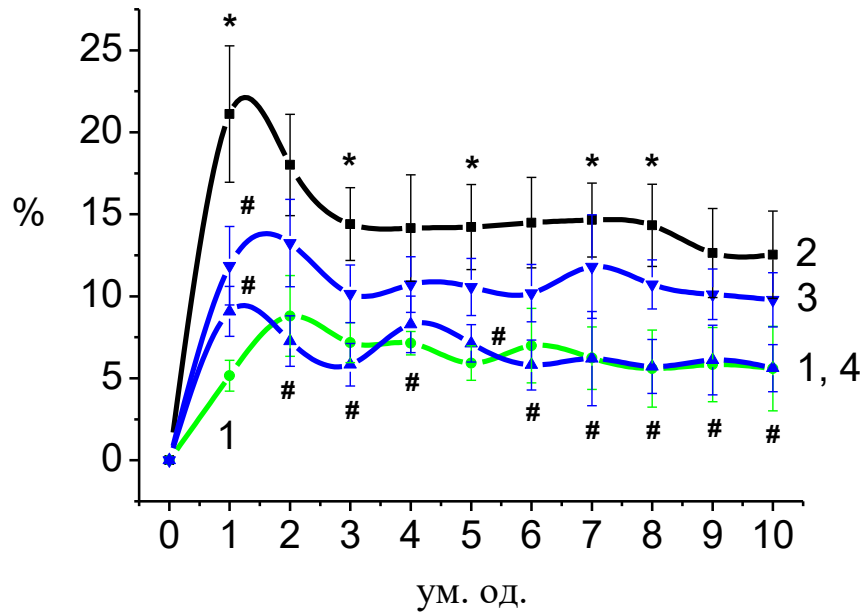


Рис. 3.23. Вплив флокаліну на зміни базального тонузу ізольованих смужок міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією за перші 10 скорочень при введенні окситоцину (0,1 мкмоль/л): 1 – контроль; 2 – окситоцин; 3 і 4 – окситоцин (0,1 мкмоль/л) і флокалін у концентраціях 1 і 10 мкмоль/л відповідно на тлі дії окситоцину; $n = 9$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно з дією окситоцину

У регуляції сигнальної вісі збудження–скорочення в міометрії матки задіяно цілу низку кальцієвих і калієвих іонних каналів, SCN-канали (потенціалкеровані Na^+ -канали) і канали витоку Na^+ , NALCN-канали (неселективні канали), катіонні канали, що активуються гіперполяризацією і Na^+, K^+ -АТФазою (Wray and Arrowsmith, 2021; Tsybalyuk et al., 2024 а, 2025; Veklich et al., 2023 б; Maliuk et al., 2025). Проте головним у процесах скорочення міометрія є вміст цитоплазматичного Ca^{2+} і Ca^{2+} -залежне

фосфорилування міозину через сигнальний шлях: Ca^{2+} /комплекс Ca^{2+} -кальмодулін/кіназа легкого ланцюга міозину/гідроліз АТФ/взаємодія з актином (Somlyo and Somlyo, 1994). Зменшення вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} і спорідненості кінази легкого ланцюга міозину до комплексу Ca^{2+} -кальмодулін є критичною ланкою для зниження скоротливої активності міометрія матки (Malik et al., 2021; Somlyo and Somlyo, 1998). Важливими в цих механізмах є сигнальні шляхи із залученням калієвих каналів, що змінюють мембранний потенціал у бік гіперполяризації, G-білків, цАМФ і цГМФ та інших.

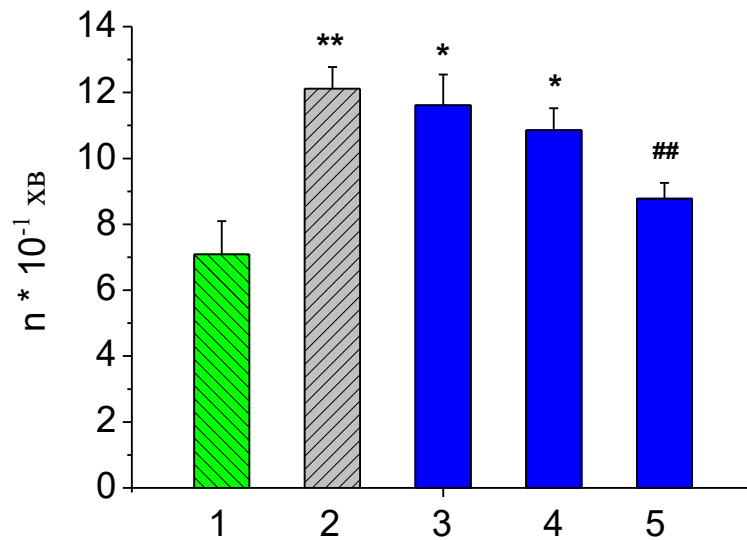


Рис. 3.24. Частота скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією в контролі (1), при дії 0,1 мкмоль/л окситоцину (2) та флокаліну (3, 4 і 5) в концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л відповідно (некумулятивна дія) на тлі дії окситоцину; n = 9. Результати представлені як $M \pm \text{SEM}$. *P < 0,05 порівняно з контролем, **P < 0,01 порівняно з контролем ##P < 0,01 порівняно з дією окситоцину

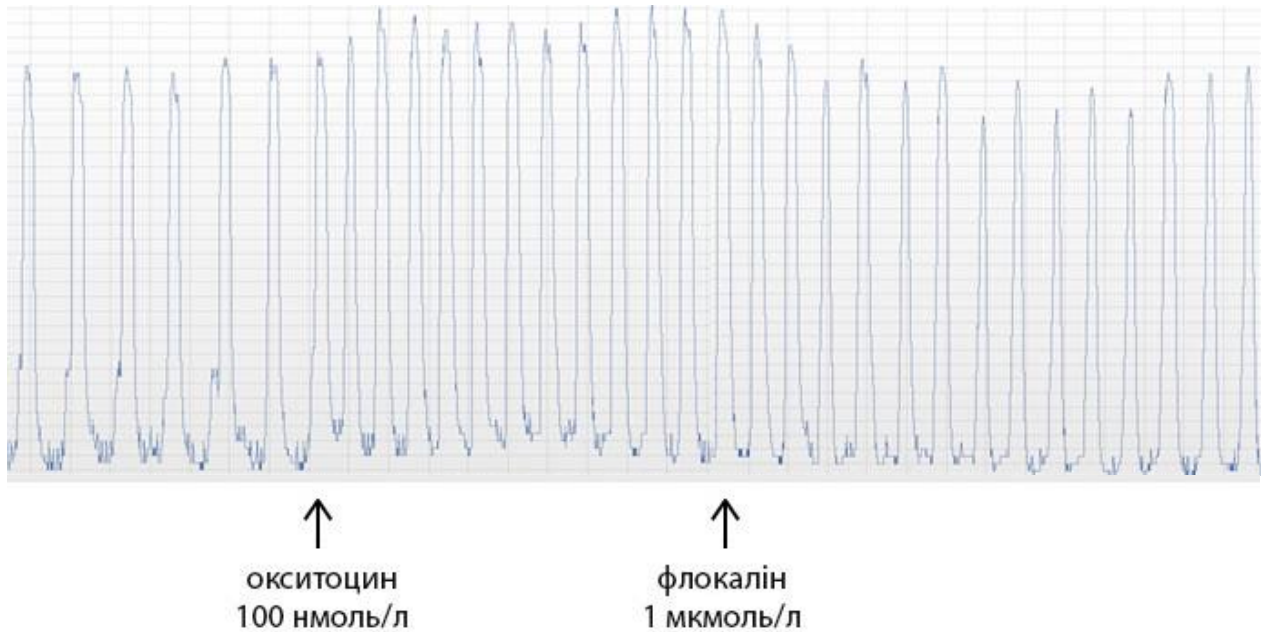


Рис. 3.25. Збільшення амплітуди та частоти скорочення, а також базального тону при введенні окситоцину (100 нмоль/л) на тлі його дії (10 нмоль/л) з наступним зменшенням цих параметрів при введенні фармакологічного відкривача K_{ATP} -каналів флокаліну (1 мкмоль/л). Спостерігається підвищення амплітуди скорочення на тлі підвищення базального тону та, навпаки, зменшення амплітуди скорочення на тлі зменшення базального тону. Оригінальний запис

Калієві канали відіграють вирішальну роль у регуляції критичного для збудливості міометрія потенціалу клітинної мембрани, а K_{ATP} -канал є одним із найпоширеніших калієвих каналів у міометрії матки (Xu et al., 2011). Активація їх та SK-каналів (калієві канали малої провідності) зменшує вміст цитоплазматичного Ca^{2+} чи активує описані вище сигнальні шляхи через G-білки, цАМФ і цГМФ, та цАМФ-залежну протеїнкіназу А та цГМФ-залежну протеїнкіназу G, що зменшує скорочувальну здатність міометрія (Malik et al., 2021; Gross and Peart, 2003; Strutynskyi, 2019; Voitychuk et al., 2011). Більш

детально ці сигнальні механізми описані в роботі (Strutynskyi et al., 2023 a). Водночас за умов ендотоксемії регуляція скорочувальної функції матки порушується. Запалення та ендотоксини впливають на продукцію ейкозаноїдів та інших медіаторів, які взаємодіють з клітинами міометрія та змінюють щільність і чутливість рецепторів, в т. ч. до окситоцину, та скоротливу активність матки (Yin et al., 2022). Зокрема, норадреналін, що зменшує амплітуду, частоту скорочень та напруження міометрія матки, ще більше зменшував значення цих показників при запаленні внаслідок введення в роги матки суспензії *Escherichia coli* (Jana and Całka, 2021). Ацетилхолін, який за фізіологічних умов збільшує напруження міометрія, частоту та амплітуду скорочень матки, при запаленні знижував її скорочувальну здатність через мускаринові рецептори MR2 і MR3, що полягало в зменшенні амплітуди скорочень (Jana et al., 2020 a). При ендотоксемії також змінюють свій вплив на скоротливу активність матки вазоактивний кишковий пептид (VIP) (Palus et al., 2021), соматостатин (Jana et al., 2020 б), нейропептид Y (Jana et al., 2020 в), лейкотрієни C4 і D4 (Jana et al., 2015) тощо.

Разом зі зміною експресії білків і рецепторів, порушенням метаболічного сигналювання при ліпополісахаридіндукованій ендотоксемії значно ускладнює функціонування матки і порушує репродуктивну функцію ссавців посилення оксидативного стресу (Lu et al., 2022; Du et al., 2023; Vidne et al., 2018; Hadi et al., 2015). Введення антиоксиданта глутатіону самицям щурів з ендотоксемією позитивно впливало на скоротливу активність міометрія матки. Для зменшення шкідливої на функцію матки дії ендотоксинів, вагомою причиною застосування активаторів K_{ATP} -каналів є не лише зменшення вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} і пригнічення надмірної окситоциіндукованої скоротливої та кальційіндукованої метаболічної активності, а і пригнічення підвищеного окисного стресу (Strutyns'kyi et al., 2012). Адже активація K_{ATP} -каналів пригнічує механічну (скоротливу) роботу м'язових клітин, послаблює кальційзалежні метаболічні процеси і зменшує оксидативний і нітрозативний стрес (Strutyns'kyi et al., 2009).

Таким чином, активація K_{ATP} -каналів флокаліном дозозалежно пригнічувала надмірне підвищення скоротливої активності міометрія матки щурів з експериментальною ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією окситоцином, що може попереджувати порушення репродуктивної функції самиць. Вірогідно, що активація K_{ATP} -каналів у майбутньому матиме терапевтичну цінність щодо забезпечення нормалізації скоротливої функції матки при запальних процесах. Описані в цьому розділі експериментальні результати опубліковані в статті Струтинського та ін. (2025 а).

3.5. Вплив глутатіону на регуляторні та захисні сигнальні шляхи при експериментальній ендотоксемії у матці щурів

Значного впливу на функціональний стан матки при ендотоксемії може завдавати окисний стрес, який призводить до її пошкодження та дисфункції (Hadi et al., 2015). 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 міометрія матки (Hadi et al., 2015; Yurttancikmaz et al., 2024). Крім рецепторів окситоцину, гормону, який регулює скоротливу функцію матки і відіграє ключову роль під час пологів, нашу зацікавленість викликали ендогенні механізми, які пригнічують гіперскоротливість матки під час вагітності, попереджаючи передчасні пологи, зокрема: K_{ATP} -канали клітинних мембран та молекули сірководню, продукція яких збільшується в період вагітності та зменшується під час пологів (Kim et al., 2018, Xu et al., 2011; Xingji et al., 2017). Зниження експресії Kir6.1 і Kir6.2 у міометрії може сприяти посиленню скоротувальної здатності матки, пов'язаної з початком пологів (Xu et al., 2011) і, навпаки, експресія окситоцинових рецепторів зменшується в період вагітності та збільшується під час пологів (Ross et al., 2004; Yulia and Johnson, 2014). 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 (Strutynskyi et al., 2023 б; Strutynska et al., 2023), що може бути одним із сигнальних шляхів глутатіону щодо попередження збільшення скоротливої активності міометрія матки.

Метою цієї частини 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. 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. На рис.3.26 представлено зміну експресії мРНК генів у тканинах міометрія матки щурів при ліпополісахаридіндукованій ендотоксемії, що мають відношення до скоротливої активності та підтримання гомеостазу (захисні механізми при патологічних 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 (Ross et al., 2004; Yulia and Johnson, 2014). 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 CSE та 3-MPST збільшувалася у 5,8 ($P < 0,05$) та 2,5 рази відповідно. Щодо змін експресії Kir6.x-субодиниць K_{ATP} -каналів: збільшення у 2,4 рази ($P < 0,05$) Kir6.1 і лише тенденція до збільшення для Kir6.2 (див. рис. 3.26).

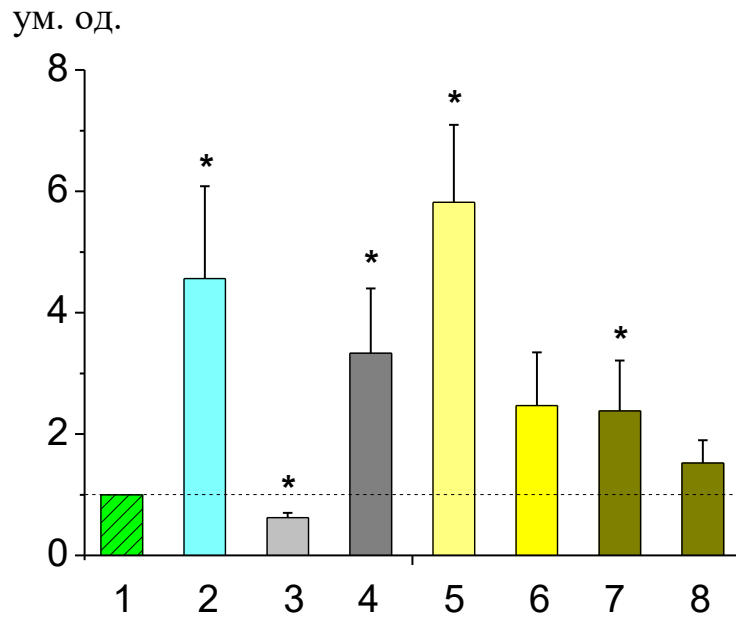


Рис. 3.26. Нормалізовані показники експресії мРНК окситоцинових рецепторів, антиоксидантних та H₂S-синтезуючих ферментів, а також Kir6.x-субодиниць K_{ATP}-каналів у тканинах міометрія матки щурів при ліпополісахаридіндукованій ендотоксемії: 1 – контроль (експресія мРНК всіх генів у контрольних тварин умовно прийнята за одиницю); подальші значення – рівні експресії мРНК генів у тварин з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією, що кодують: 2 – окситоцинові рецептори; 3 – супероксиддисмутази; 4 – каталази; 5 – цистатіонін-γ-ліази; 6 – 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази; 7 і 8 – субодиниці Kir6.1 і Kir6.2 K_{ATP}-каналів відповідно; n = 8. Результати представлені як M ± SEM. *P < 0,05 порівняно з контролем

Як засвідчили результати дослідження і їх аналіз, введення глутатіону призводило до нормалізації експресії окситоцинових рецепторів (рис.3.27), супероксиддисмутази (рис.3.28, а) і каталази (рис.3.28, б) до фізіологічних значень.

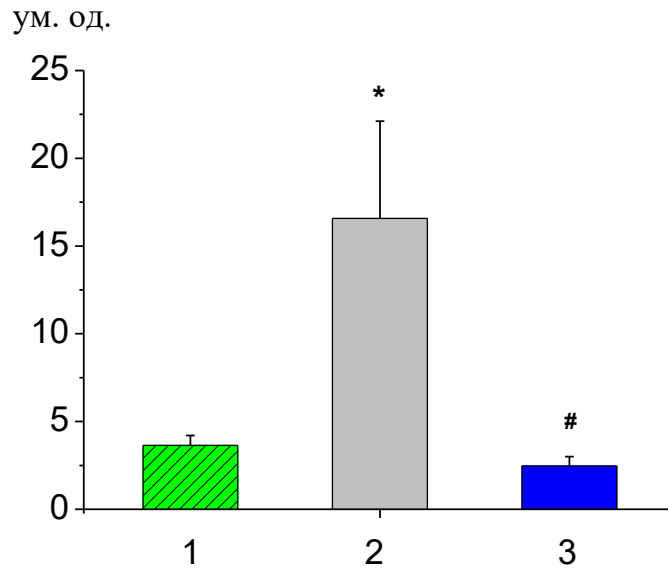


Рис. 3.27. Вплив глутатіону на рівні експресії мРНК окситоцинових рецепторів у тканинах міометрія матки щурів при ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду і глутатіону; $n = 8$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

При цьому зменшувалася експресія H_2S -синтезуючих ферментів: CSE та 3-MPST (рис. 3.29). Рівні експресії мРНК *CTH* були зменшеними у 2,2 раза ($P < 0,05$), а мРНК *MPST* – наближалися до контрольних значень після збільшення при дії ліпополісахариду. Введення глутатіону достовірно не впливало на збільшення експресії субодиниць Kir6.1 K_{ATP} -каналів (рис. 3.30) 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. 3.30).

Таким чином, отримані нами в дослідях зміни експресії генів у тварин з ендотоксемією, індукованою внутрішньоочеревинною ін'єкцією ліпополісахариду у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту, та 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, так і в інших моделях ліпополісахаридіндукованої ендотоксемії (Chang et al., 2012).

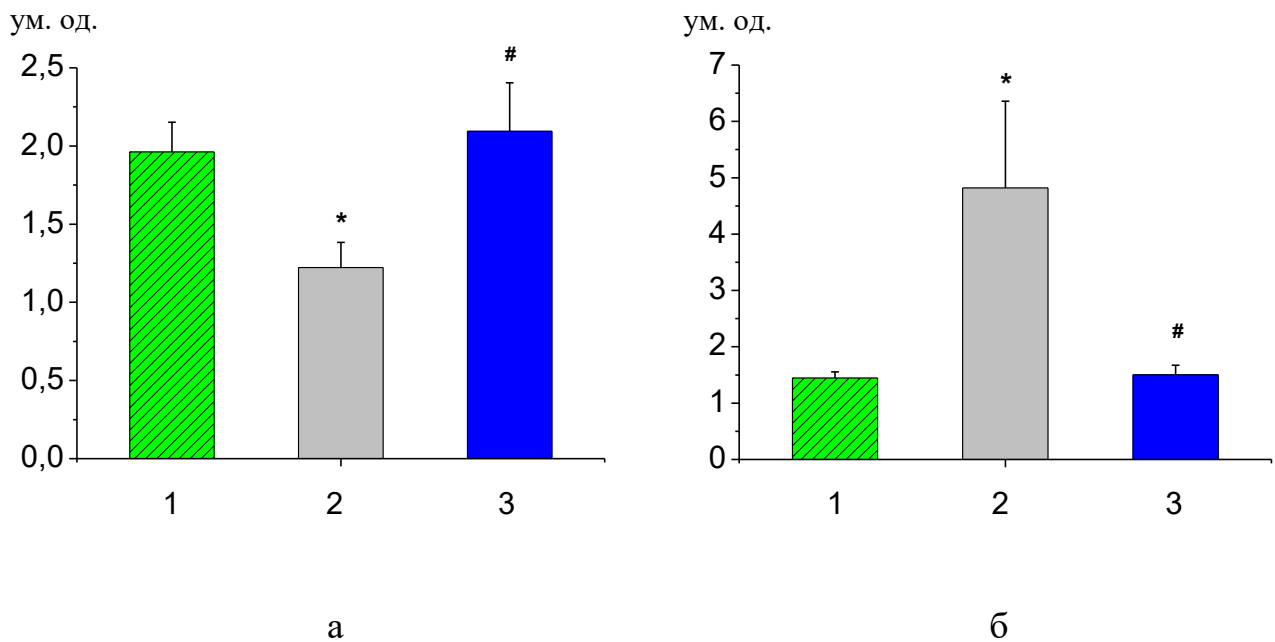


Рис. 3.28. Вплив глутатіону на рівні експресії мРНК антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази (а) та каталази (б) у тканинах міометрія матки щурів при ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду і глутатіону; $n = 8$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

Добре відомо, що 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 (Ross et al., 2004; Yulia and

Johnson, 2014). Щодо експресії інших досліджуваних показників, вона є неоднозначною. 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.

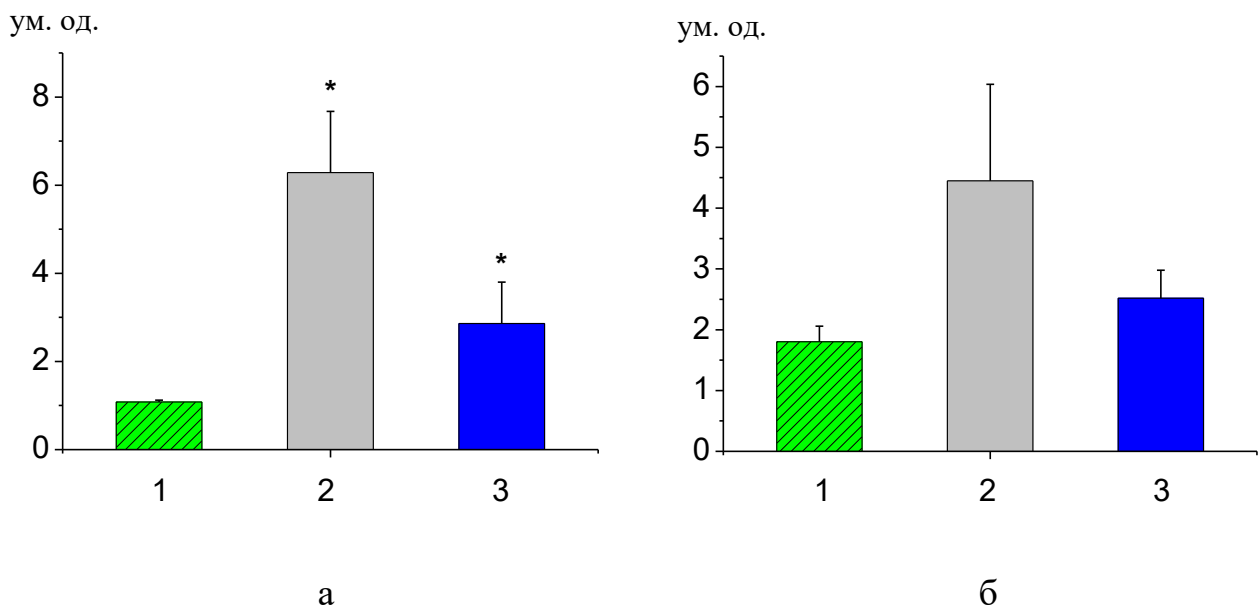


Рис. 3.29. Вплив глутатіону на рівні експресії мРНК H_2S -синтезуючих ферментів цистатіонін- γ -ліази (а) і 3-меркаптопіруватсульфуртрансфери (б) у міометрії матки щурів при ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду і глутатіону; $n = 8$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

Введення глутатіону достовірно протидіяло цим ефектам ліпополісахариду. Підвищення при запальних процесах експресії H_2S -синтезуючих ферментів, зокрема CSE, узгоджується з раніше отриманими даними (Cirino et al., 2023).

H₂S проявляє антизапальні та антиоксидантні властивості, сприяючи формуванню спокою матки під час вагітності, попереджуючи підвищення її тону та ініціацію передчасних пологів, а також викидні (Cirino et al., 2023; You et al., 2017; Strutynskiy et al., 2023 a; Mys et al., 2022; Corsello et al., 2018).

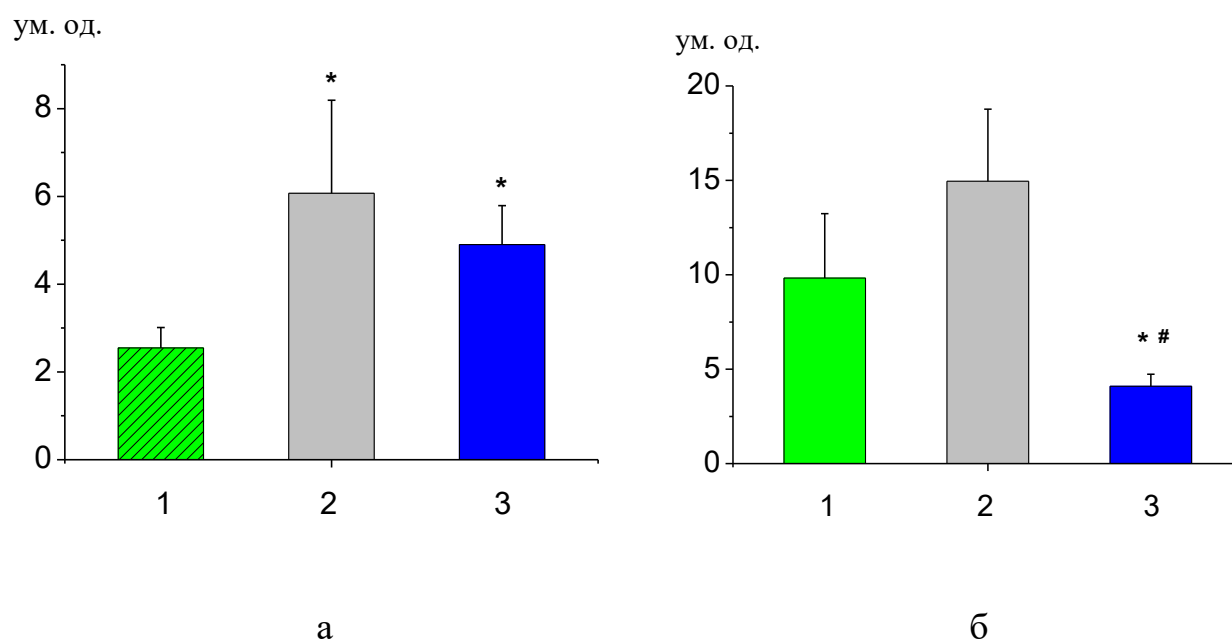


Рис. 3.30. Вплив глутатіону на рівні експресії мРНК Kir6.1 (а) і Kir6.2 (б) субодиниць K_{ATP}-каналів у міометрії матки щурів при ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду і глутатіону; n = 8. Результати представлені як M ± SEM. *P < 0,05 порівняно з контролем, #P < 0,05 порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

Механізми, за допомогою яких H₂S регулює жіночі репродуктивні органи, є складними та різноманітними, але ще не були досліджені всебічно. Розслаблення судин матки, судин плаценти та гладкої мускулатури піхви залежить від K_{ATP}-каналів, які пов'язані з сигналізацією NO/цГМФ. У різних

середовищах H_2S може регулювати запалення та проліферацію клітин шляхом вибіркової активації або інгібування протеїнкінази $ERK_{1/2}$ та $NF-\kappa B$, полегшуючи преекламписію та запобігаючи передчасним пологам, пов'язаним з інфекцією. Ефекти H_2S опосередковуються кіназами (РКА, РКВ, МАРК), іонними каналами (Ca^{2+} -канали Т-типу та L-типу, K_{ATP} -канали, VCa^{2+} -канали), транскрипційними факторами ($NF-\kappa B$) та іншими клітинними месенджерами (NO , E_2 , $PIGF$, цитокінами). Особливо цікавою функцією H_2S є його епігенетичні ефекти, що включають модифікацію хроматину та активацію специфічних промоутерів, а також його взаємодію з жіночими статевими гормонами (LH , E_2) (Sun et al., 2024; Pilsova et al., 2024)

Показано, що сірководень має значний регуляторний вплив на піроптоз у різних патологічних процесах. Піроптоз, форма запрограмованої клітинної загибелі, пов'язаної із запаленням, ініціюється розщепленням білків родини газдермінів каспазою, що пов'язано з пошкодженням ендометрію. Після пошкодження ендометрію, індукованого етанолом, експресія ключових ендогенних ферментів сірководню, CBS , CSE та $3-MPST$, значно зменшилася, тоді як рівні білків, пов'язаних з піроптозом, збільшилися. Введення H_2S призвело до збільшення експресії ендогенних H_2S -синтезуючих ферментів та зменшення білків, пов'язаних з піроптозом, порівняно з модельною групою. Крім того, морфологічні дослідження ендометрію та кількість ембріонів показали найбільш виражене покращення в групі з дією H_2S . Це дослідження підтверджує терапевтичну ефективність H_2S у сприянні відновленню ушкодженого ендометрію та виявляє його потенційний терапевтичний механізм, пропонуючи перспективний терапевтичний шлях для пацієнтів з тяжким ушкодженням ендометрію (Shan et al., 2025).

H_2S зменшує запалення через K_{ATP} -канали і сигнальні шляхи $PI3K$ і ERK . Активацію сигналів $PI3K$ і ERK сірководнем опосередковують K_{ATP} -канали (You et al., 2017). Крім того, ці канали теж характеризуються антиоксидантними ефектами та підтримують м'язи матки в стані спокою при виношуванні вагітності, попереджуючи її можливу гіперскоротливість (Kim et al., 2018;

Strutyns'kyi et al., 2012). Водночас під час пологів їх експресія у тканині матки гальмується, тим самим сприяючи збільшенню потенціалу стимуляторів скоротливої активності міометрія, зокрема, окситоцину (Kim et al., 2018; Xu et al., 2011). Взагалі, у тканині міометрія матки, в т.ч. людини, показано експресію мРНК субодиниць K_{ATP} -каналу: Kir6.1, Kir6.2, SUR1 і SUR2B (Xu et al., 2011; Curley et al., 2002). Щодо їх комбінації, то переважна більшість досліджень свідчить, що K_{ATP} -канали міометрія матки складаються з субодиниць Kir6.1 і SUR2B (Xu et al., 2011; Curley et al., 2002; Kim et al., 2018). Проте Hong та співавт. (Hong et al., 2016) 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. (Xu et al., 2011) фактором обмеження у ефектах K_{ATP} -каналів у матці є експресія пороутворюючих субодиниць каналів 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 тенденцію до підвищення. Активація експресії цих субодиниць при ендотоксемії однозначно свідчить про запуск захисної адаптивної реакції організму при запаленні (див. рис. 3.26).

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 CSE 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 CSE, практично не впливало на Kir6.1 та, навпаки, пригнічувало експресію Kir6.2 (Strutynskyi et al., 2026 б). 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. Глутатіон попереджував ліпополісахаридіндуковані зміни при скоротливій дисфункції міометрія, що свідчить про його важливе застосування при ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин. Описані в цьому розділі експериментальні результати опубліковані в статті Струтинського та ін. (2026 б).

3.6. Окисно-відновний баланс у тканині матки та плазмі крові щурів при дії ліпополісахариду та екзогенного глутатіону

Ліпополісахарид викликає системне запалення, окисний стрес, мітохондріальну дисфункцію та інші патогенні фактори. Це може порушувати функцію багатьох органів, включаючи матку, та пригнічувати репродуктивну здатність тварин (Lu et al., 2022; Kondratska et al., 2024; Грушка та ін., 2019 б). Водночас його введення знижує вміст глутатіону і, таким чином, може посилювати ендотоксиніндуковані пошкодження (Tomasi et al., 2014; Zhang et al., 2017), оскільки глутатіон бере участь у найважливіших фізіологічних процесах, таких як підтримання окисно-відновного балансу та зменшення окисного стресу, забезпечуючи антиоксидантний захист через окисно-відновні реакції в клітинах та мітохондріях у тому числі, а також завдяки здатності інактивувати реактивні форми кисню та азоту (Gasmi et al., 2024; Strutynska et al., 2023; Nomma and Fujii, 2015). Через підтримання окисно-відновного гомеостазу глутатіон зменшує патогенний вплив ендотоксину. Метою цієї частини роботи було визначення впливу екзогенного глутатіону на показники окисного стресу та перекисного окиснення ліпідів, активність NO-синтаз та вміст сірководню у тканині матки та плазмі крові щурів при ліпополісахаридіндукованій експериментальній ендотоксемії.

Тварин рандомізовано розподілили на три групи (по 7 щурів у кожній): 1-ша – контрольна, тваринам 2-ї групи вводили ліпополісахарид, 3-ї – глутатіон і ліпополісахарид. У наших експериментах введення ліпополісахариду

супроводжується підвищенням показників окисного стресу та зменшенням захисних можливостей організму, що пов'язані з такими важливими для нормальної функції регуляторів метаболізму, як оксид азоту та сірководень. Як видно із рис. 3.26, біохімічні показники, що характеризують інтенсивність вільнорадикального окиснення, синтез сірководню та активність NOS у тканині матки щурів значно змінювалися при введенні ліпополісахариду.

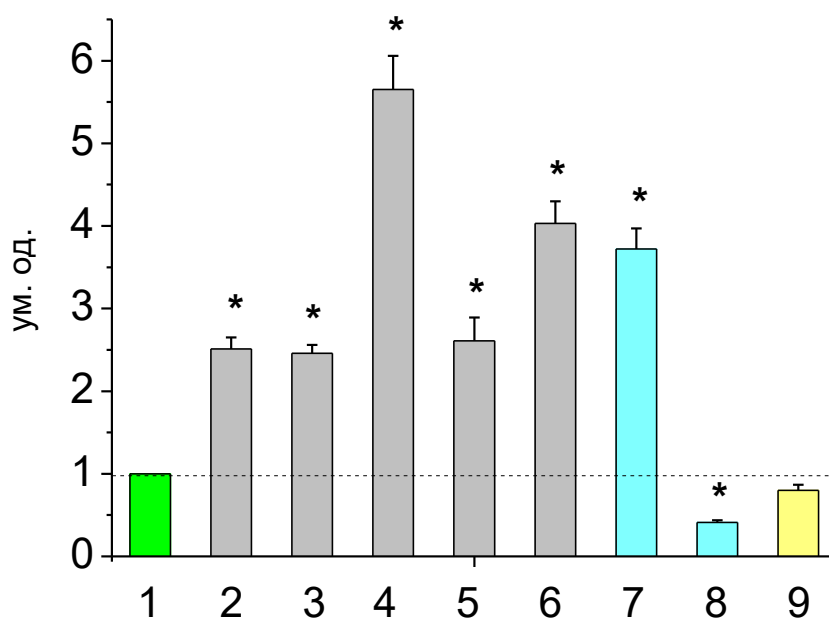


Рис. 3.31. Нормалізовані значення маркерів окисного стресу та перекисного окиснення ліпідів, активності NO-синтаз та вмісту сірководню у тканині матки щурів при ліпополісахаридіндукованій експериментальній ендотоксемії: 1 – контроль (показники у контрольних тварин умовно прийняті за одиницю); подальші значення – показники у тварин з експериментальною ендотоксемією: 2 – швидкість утворення супероксид-аніона; 3 – вміст пероксиду водню; 4 – швидкість генерації гідроксильного радикала; 5 – вміст малонового діальдегіду; 6 – вміст дієнових кон'югатів; 7 – активність індукцйбельної NO-синтази; 8 – активність конститутивної NO-синтази; 9 – вміст сірководню; $n = 7$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

У цих піддослідних щурів суттєво підвищувалися значення основних маркерів окисного стресу порівняно з контрольними тваринами. Зокрема, швидкість утворення $\cdot\text{O}_2^-$ у тканині матки при експериментальній ендотоксемії збільшувалася у 2,51 раза ($P < 0,05$), вміст H_2O_2 — у 2,46 раза ($P < 0,05$), швидкість генерації $\cdot\text{OH}$ — у 5,65 раза ($P < 0,05$), вміст МДА, як кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів — у 2,61 раза ($P < 0,05$), а ДК, як проміжних продуктів перекисного окиснення ліпідів — у 4,03 раза ($P < 0,05$, див. рис. 3.31). Водночас у тварин з експериментальною ендотоксемією відбувався перерозподіл активності cNOS (ендотеліальної NOS та мітохондріальної NOS) та iNOS (див. рис. 3.31, 3.32). У щурів із запальними процесами значно підвищувалася у 3,72 раза ($P < 0,05$) активність iNOS та, навпаки, зменшувалася у 2,45 раза ($P < 0,05$) активність cNOS. Відомо, що значне зростання вмісту оксиду азоту внаслідок підвищення активності iNOS разом з підвищенням в умовах оксидативного стресу $\cdot\text{O}_2^-$ створює передумови їх взаємодії та утворення дуже токсичного пероксинітриду. Отже, значне збільшення в наших експериментах утворення супероксиду та одночасне збільшення активності iNOS у тварин після введення ліпополісахариду (див. рис. 3.31–3.33) сприяють утворенню пероксинітриду та ще більшому пошкодженню тканини матки та її дисфункції. Водночас в умовах експериментальної ендотоксемії значно пригнічувалося утворення оксиду азоту протективною cNOS (рис. 3.32, б).

Щодо вмісту у тканині матки при експериментальній ендотоксемії такого важливого ендогенного метаболічного регулятора, як H_2S , ми отримали тенденцію до його зменшення на $19,78\% \pm 1,31\%$ (див. рис. 3.31, 3.34). Це були дещо несподівані результати, оскільки відомо про підвищення експресії H_2S -синтезуючих ферментів, зокрема CSE, при запальних процесах (Cirino et al., 2023). Значне, майже у 6 разів, збільшення експресії мРНК генів, що кодують CSE, та у 2,5 раза – 3-MPST у тканині матки щурів при дії ліпополісахариду за таких самих умов експерименту також описано нами (Strutynskyi et al., 2026 б).

H_2S є фізіологічним медіатором, який бере участь у регуляції нервової, серцево-судинної, ниркової та шлунково-кишкової систем, а також модулює вазодилатацію, апоптоз та ангіогенез, має антизапальні та антиоксидантні властивості (Kimura, 2019; Wang, 2012; Mys et al., 2022; Corsello et al., 2018). Він синтезується з L-цистеїну та L-гомоцистеїну CSE, CBS та цистеїнамінотрансферазою разом з 3-MPST (Bełtowski, 2019). Вірогідно, зменшення вмісту H_2S у тканині матки при дії ліпополісахариду можна пояснити його значною утилізацією для знешкодження активних форм кисню та азоту.

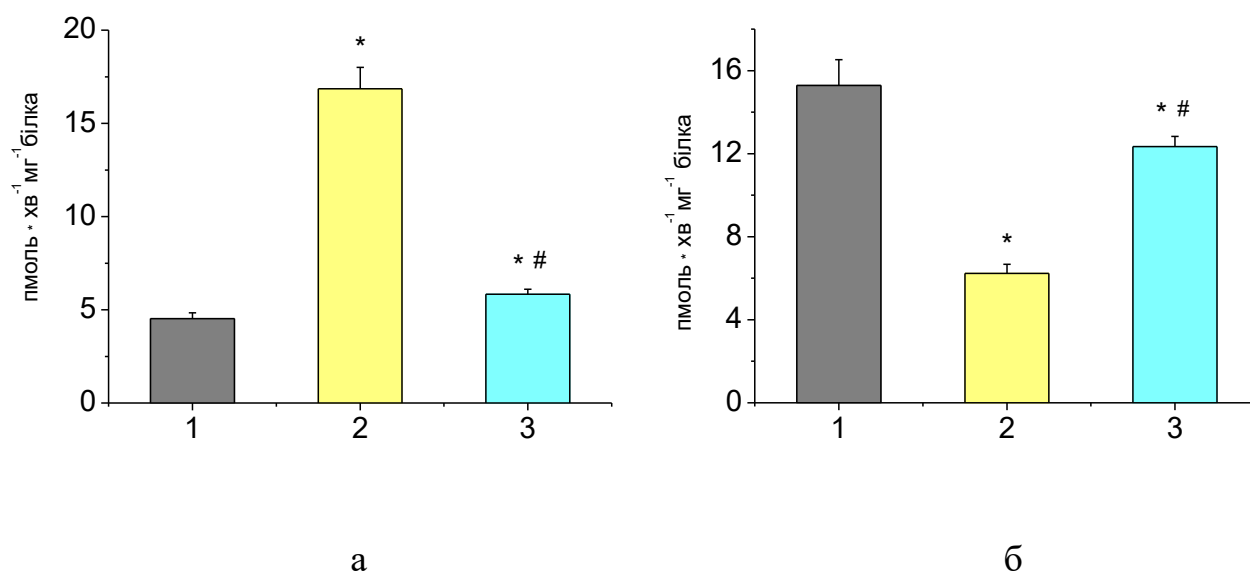


Рис. 3.32. Вплив глутатіону на активність індукцйбельної NO-синтази (а) та конститутивної NO-синтази (б) у тканині матки щурів при експериментальній ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду та глутатіону; n = 7. Результати представлені як $M \pm SEM$. *P < 0,05 порівняно з контролем, #P < 0,05 порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

На тлі введення тваринам глутатіону у тканині матки відзначено достовірне зниження вмісту більшості маркерів окисного стресу. Зокрема, вміст H_2O_2 і МДА у тварин, яким разом з ліпополісахаридом вводили також глутатіон, зменшувався до фізіологічних значень (рис. 3.35, а, 3.37, а). Швидкість утворення $^{\bullet}\text{OH}$ у тканині матки таких тварин зменшувалася у 1,65 раза ($P < 0,05$) порівняно з тваринами без введення цього антиоксиданта (рис. 3.36), а швидкість генерації супероксиду – у 8 разів ($P < 0,05$, див. рис. 3.33). Швидкість утворення $^{\bullet}\text{O}_2^-$ у цих тварин була навіть у 3,22 раза меншою ($P < 0,05$), ніж у контрольних тварин (див. рис. 3.33).

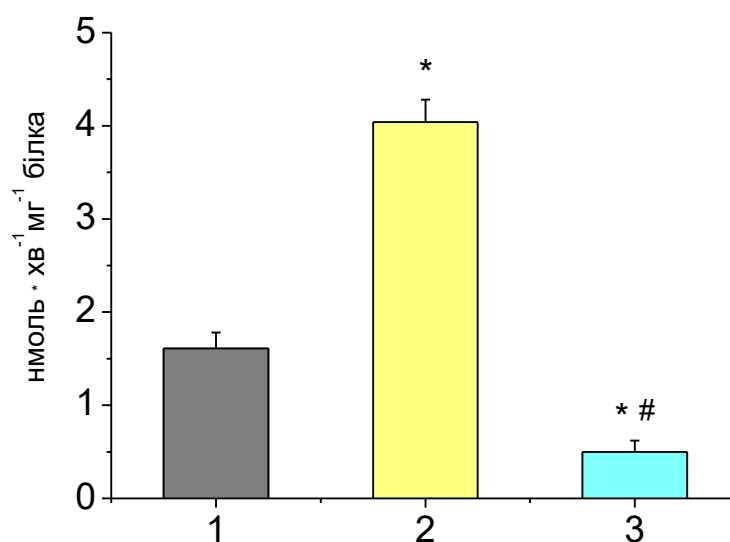


Рис. 3.33. Вплив глутатіону на швидкість утворення супероксид-аніона у тканині матки щурів при експериментальній ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду та глутатіону; $n = 7$. Результати представлені як $M \pm \text{SEM}$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

Також вдвічі зменшувався ($P < 0,05$) у матці тварин після введення глутатіону проміжний показник перекисного окиснення ліпідів – ДК (рис. 3.37, б). Глутатіон відновлював у тканині матки баланс активності cNOS і iNOS (див.

рис. 3.32): активність iNOS зменшувалася у 2,89 раза ($P < 0,05$), а cNOS, навпаки, вдвічі збільшувалася ($P < 0,05$). Це вказує на позитивний, захисний вплив глутатіону в умовах системного запалення. Неочікуваним при введенні цього антиоксиданта виявилось зменшення на $24,0\% \pm 1,73\%$ ($P < 0,05$) вмісту у тканині матки H_2S (див. рис. 3.34).

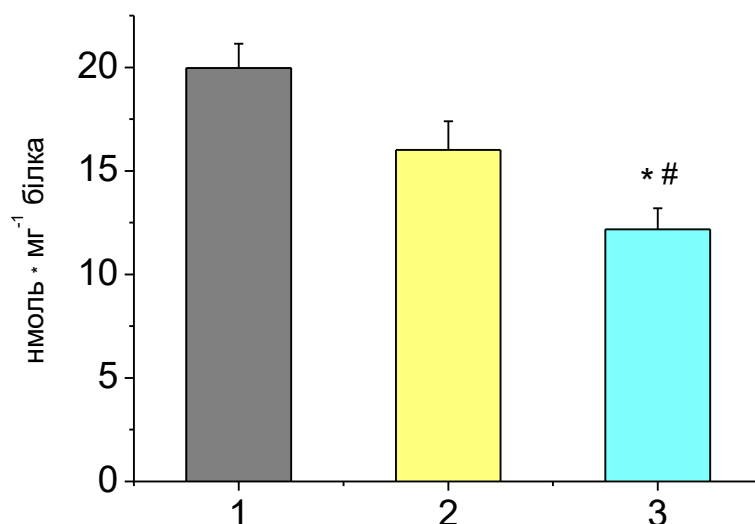


Рис. 3.34. Вплив глутатіону на вміст сірководню у тканині матки щурів при експериментальній ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду та глутатіону; $n = 7$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

Отримані в досліді біохімічні маркери оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові мали зміни подібні до таких значень у тканині матки – при введенні тваринам ліпополісахариду вони значно збільшувалися щодо контролю (табл. 3.1). Зокрема, швидкість утворення $\cdot O_2^-$ у плазмі крові при експериментальній ендотоксемії збільшувалася у 1,8 раза ($P <$

0,05), $\cdot\text{OH}$ – вдвічі ($P < 0,05$), а вміст H_2O_2 – у 2,47 рази ($P < 0,05$). Вміст проміжних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів ДК і МДА збільшувався у 2,60 рази ($P < 0,05$) та 2,13 рази ($P < 0,05$) відповідно. Вміст сірководню, навпаки, зменшувався у 2,22 рази ($P < 0,05$).

При визначенні біохімічних маркерів у плазмі крові тварин, яким вводили ліпополісахарид і глутатіон, було виявлено значне зменшення показників оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів (див. таблицю). Вміст H_2O_2 , ДК і МДА у цих тварин зменшувався у 1,92, 3,53 і 1,85 рази ($P < 0,05$ для всіх), а швидкість утворення $\cdot\text{O}_2^-$ і $\cdot\text{OH}$ була меншою на $23,0\% \pm 2,14\%$ і вдвічі ($P < 0,05$ для обох) відповідно. Водночас вміст H_2S , навпаки, збільшувався майже утричі ($P < 0,05$; див. табл. 3.1). Отримані результати свідчать про захисну роль глутатіону при патологічній дії ліпополісахариду.

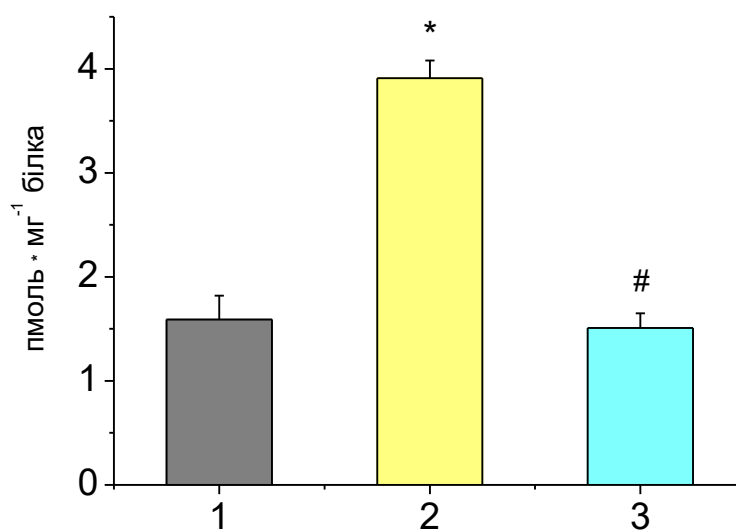


Рис. 3.35. Вплив глутатіону на вміст пероксиду водню у тканині матки щурів при експериментальній ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду та глутатіону; $n = 7$. Результати представлені як $M \pm \text{SEM}$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

H_2S відіграє вирішальну роль у різних фізіологічних процесах, пов'язаних з жіночою репродукцією, враховуючи його здатність розслаблювати судини матки та пуповини, а також підтримувати вагітність як завдяки токолітичній дії, так і завдяки своїй здатності зберігати цілісність плодових оболонок.

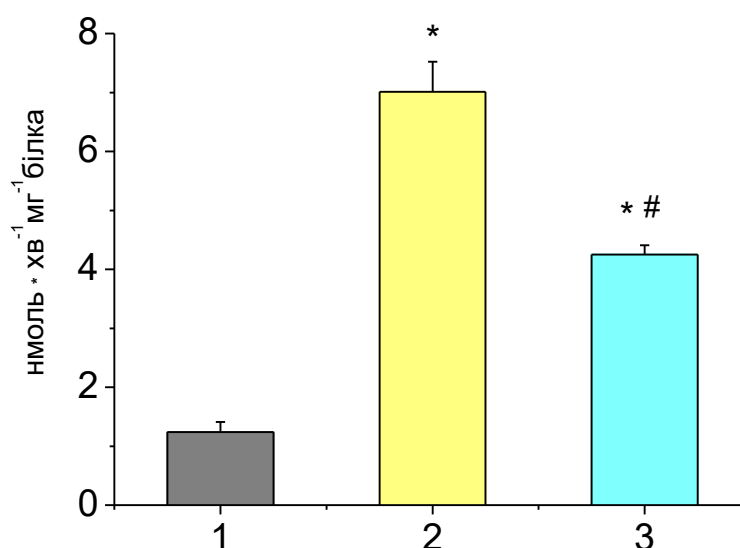


Рис. 3.36. Вплив глутатіону на швидкість утворення гідроксильного радикала у тканині матки щурів при експериментальній ендотоксемії: 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду та глутатіону; $n = 7$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

Крім рецепторів окситоцину, гормону, який регулює скоротливу функцію матки і відіграє ключову роль під час пологів, молекули H_2S і K_{ATP} -канали клітинних мембран є ендогенними механізми, що пригнічують гіперскоротливість матки під час вагітності, попереджаючи передчасні пологи, продукція яких збільшується в період вагітності та зменшується під час пологів

[Kim et al., 2018; Xu et al., 2011; Xingji et al., 2017]. Синхронізація цих регуляторних механізмів є важливою для нормального перебігу вагітності і пологів. Крім того, H_2S має відновлювальний ефект на ооцити ссавців, підтримуючи їх дозрівання та овуляцію, допомагаючи в транспортуванні ранніх ембріонів у матку та епігенетичній регуляції їхніх генів. Важливою характеристикою ферментів, що продукують H_2S , CBS та CSE, є їхня здатність регулювати рівень гомоцистеїну поблизу клітин через продукування H_2S . Цей механізм у жіночому репродуктивному тракті слугує для запобігання патологічним станам, таким як гіпергомоцистеїнемія, яка може призвести до преєклампсії, викиднів, вроджених аномалій плода тощо (Pilsova et al., 2024).

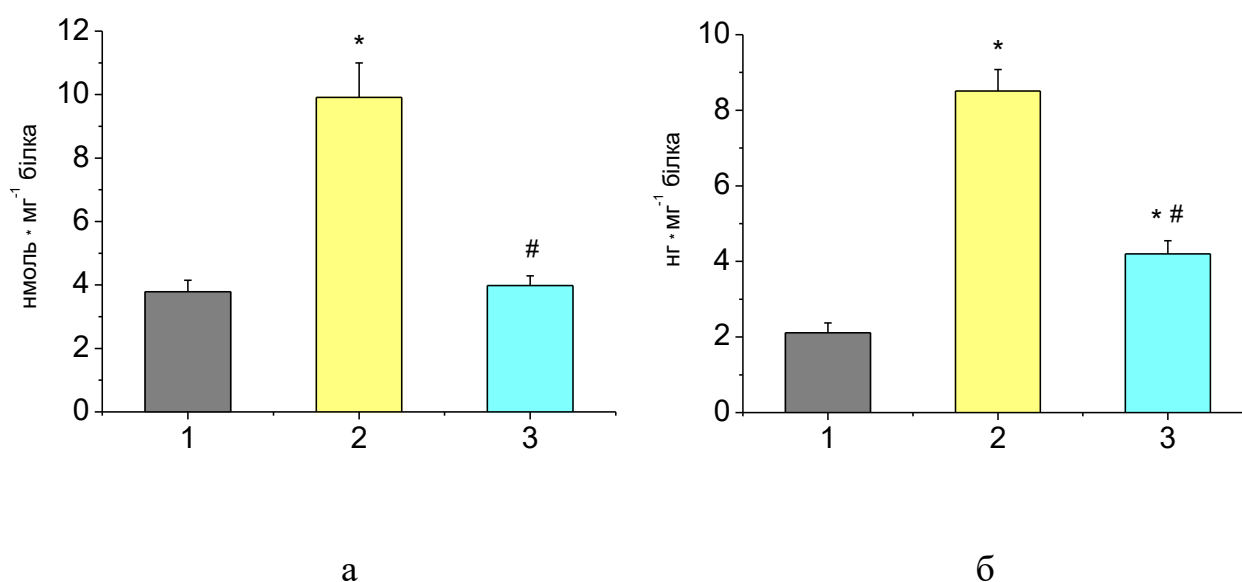


Рис. 3.37. Вплив глутатіону на показники перекисного окиснення ліпідів у тканині матки щурів при експериментальній ендотоксемії: вміст малонового діальдегіду (а) та дієнових кон'югатів (б): 1 – контроль; 2 – дія ліпополісахариду; 3 – дія ліпополісахариду та глутатіону; $n = 7$. Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид

Табл. 3.1

Показники окисного стресу, перекисного окиснення ліпідів, активності NO-синтаз та вмісту сірководню у плазмі крові при дії ліпополісахариду та глутатіону, (n=7)

Показник	Контроль	Ліпополісахарид	Глутатіон і ліпополісахарид
Супероксидний радикал, нмоль·хв ⁻¹ мг ⁻¹ білка	2,9±0,18	5,21±0,04*	4,01±0,17 #
Пероксид водню, пмоль·мг ⁻¹ білка	4,17±0,16	10,31±0,57*	5,36±0,21#
Гідроксильний радикал, нмоль·хв ⁻¹ мг ⁻¹ білка	1,12±0,01	2,31±0,04*	1,13±0,05 #
Малоновий діальдегід, нмоль·мг ⁻¹ білка	1,35±0,05	2,87±0,21*	1,55±0,23 #
Дієнові кон'югати, нг·мг ⁻¹ білка	1,89±0,2	4,91±0,04*	1,39±0,08*,#
Сірководень, нмоль·мг ⁻¹ білка	2,11±0,10	0,95±0,01*	2,74±0,11*,#

Результати представлені як $M \pm SEM$. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували лише ліпополісахарид.

Порушення регуляції сигналізації H_2S може бути пов'язане з різними патологічними станами. Повідомлялося, що аберантний метаболізм H_2S призводить до порушення транспорту ембріонів по яйцепроводах та затримки розвитку преімплантаційних ембріонів у мишей (Ning et al., 2014). Примітно,

що було виявлено, що продукція H_2S підвищена в яйцепроводі людини при позаматковій вагітності, що свідчить про причетність до порушення регуляції гомеостазу H_2S (Ning et al., 2014). Порушення регуляції сигналізації H_2S також пов'язують з патогенезом преекламсії (Wang et al., 2013). Сірководень сприяє функціональному відновленню ендометрію шляхом регуляції піроптозу при тяжкому пошкодженні ендометрію (Shan et al., 2025) Нещодавно повідомлялося, що змінена сигналізація H_2S бере участь у дисфункції матки, пов'язаній з діабетом, оскільки було виявлено, що у мишей з експериментальним діабетом, які не страждають на ожиріння, продукція H_2S маткою вдвічі збільшена порівняно з контрольною групою. Показано, що це збільшення H_2S , пов'язане з 3-MPST, викликає зменшення спонтанних ендогенних скорочень матки (Pilsova et al., 2024). Отже, H_2S відіграє вирішальну роль у жіночій репродуктивній системі, тому подальше з'ясування механізмів, що лежать в основі впливу H_2S , допоможе у визначенні нових мішеней та розробці комплексних стратегій лікування захворювань жіночої репродуктивної системи.

В експериментах Sun та співавт. (Sun et al., 2006) глутатіон гальмував продукцію NO у сироватці крові, вірогідно, внаслідок зниження вмісту iNOS, а також зменшував експресію COX-2 та фосфорилування p38 у стимульованих ліпополісахаридом перитонеальних макрофагах щурів. При цьому він пригнічував ліпополісахаридіндуковану системну запальну реакцію, попереджував гістологічні пошкодження легень і значно знижував смертність щурів (Sun et al., 2006). В інших експериментах на моделі передчасних пологів у мишей, де введення ліпополісахариду викликало пологи протягом 17 год без виживання мишенят; одночасне з ендотоксином введення глутатіону відтермінувало початок пологів до 94 год і запобігло внутрішньоутробному дистресу плода, що дало можливість майже половині мишенят вижити (Nadi et al., 2015).

Отже, ми продемонстрували значне збільшення показників оксидативного стресу, перекисного окиснення ліпідів та перерозподіл синтезу

окси́ду азоту iNOS і cNOS у тканині матки щурів за умов ліпополісахаридіндукованої експериментальної ендотоксемії. Введення щурам екзогенного глутатіону значним чином запобігало цим патогенним змінам, чому могло сприяти не лише його антиоксидантна дія, а й загальний вплив на регуляторні та захисні сигнальні шляхи, зокрема на АТФ-чутливі калієві канали, системи оксиду азоту та сірководню тощо (Strutynskyi et al., 2023 а, б; Strutynska et al., 2023). Зокрема, добре відомо про протективні та антиоксидантні властивості не лише глутатіону, а й K_{ATP} -каналів та сірководню (Mys et al., 2022; Strutynskyi, 2019; Strutyns'kyi et al., 2012). 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, що може бути одним із сигнальних шляхів глутатіону щодо підвищення захисних можливостей (Strutynskyi et al., 2023 а, б; Strutynska et al., 2023). Вірогідно, що корисним при патогенній дії ліпополісахариду можуть бути помірні фізичні тренування, що спонукають організм до запуску захисних і відновлювальних процесів, антиоксидантні механізми, включаючи значне підвищення синтезу ендогенного H_2S та експресії K_{ATP} -каналів, попереджують мітохондріальну дисфункцію та відкриття мітохондріальної пори (Strutynska et al., 2022; Strutynska, 2025). Водночас одним із антиоксидантних шляхів H_2S є підвищення вмісту ендогенного глутатіону та експресії K_{ATP} -каналів (Strutynskyi et al., 2023 б; Kimura, 2019; Corsello et al., 2018). При цьому сірководень і K_{ATP} -канали мають міорелаксуючі властивості на гладкі м'язи судин і міометрія матки, регулюючи її тонус під час перебігу вагітності та пологів (Strutynskyi et al., 2023 а; Xingji et al., 2017; Xu et al., 2011). Отже, антиоксидантні властивості глутатіону та модуляція регуляторних та захисних сигнальних шляхів є важливими протекторними факторами в умовах системного запалення.

Таким чином, при ліпополісахаридіндукованій експериментальній ендотоксемії у тканині матки та плазмі крові значно збільшується вміст

маркерів окисного стресу та патологічної за цих умов активності iNOS і, навпаки, зменшується значення таких важливих для нормальної функції метаболічних та сигнальних регуляторів, як H₂S та активність cNOS. Введення тваринам глутатіону значним чином запобігало ліпополісахаридіндукованим патогенним змінам, зменшуючи вміст маркерів окисного стресу, значним джерелом яких є мітохондрії, та синтез оксиду азоту iNOS, і підвищуючи тим самим протективну активність cNOS. Отже, глутатіон підтримує окисно-відновний гомеостаз в ГМК, в тому числі і в мітохондріях, та захисні системи організму, зокрема синтез оксиду азоту та сірководню. Описані в цьому розділі експериментальні результати опубліковані в статті Струтинського та ін. (2026 а).

РОЗДІЛ 4

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нормальна скорочувальна здатність міометрія матки є вкрай важливою для підтримання її фізіологічної функції, зокрема, репродуктивної. Фізіологічний стан скоротливої функції гладких м'язів міометрія матки ссавців є однією із умов для забезпечення репродуктивної здатності організму. Адже її зсув у бік гіпер- чи гіпоактивності може бути причиною порушення репродуктивної функції самиць, імплантації зародків у міометрії матки, перебігу вагітності та родової активності. Процеси трафіка, міграція ембріонів, їх імплантація та пологи при дисфункції скорочувальної здатності міометрія матки ускладнюються. Підвищений тонус міометрія, амплітуда та тривалість спонтанних скорочень, порушення перистальтики міометрія можуть призводити до передчасних пологів та викиднів. Важливим регулятором фізіологічної скорочувальної здатності матки є окситоцин, який відіграє вирішальну роль у стимулюванні скорочень матки під час пологів (Ross et al., 2004; Yulia and Johnson, 2014). Одним із індукторів порушень скорочувальної активності міометрія є запальні процеси, що спричиняються здебільшого бактеріями та структурними компонентами їх стінок, які при потраплянні в кровообіг розпізнаються рецепторами вродженого імунітету та каналами TRP, котрі запускають запальну відповідь, що впливає на сигнальні шляхи, експресію білків та рецепторів, індукує окисний стрес та спричиняє ендотоксемію (Skrzypczak-Wiercioch and Sałat, 2022). Експериментальна ендотоксемія, спричинена дією ліпополісахариду, є складною проблемою для репродуктивного здоров'я і може значно пригнічувати репродуктивну здатність тварин, впливаючи на різні фізіологічні процеси в матці (Shepel et al., 2018; Lu et al., 2022; Du et al., 2023). Водночас важливою для підтримання репродуктивної функції матки є її фізіологічна скорочувальна здатність. Проте запальна реакція змінює скорочувальну здатність міометрія, впливає на функціонування матки та її реакцію на дію гормонів. Однією із патогенних

властивостей ліпополісахариду, що впливає на репродуктивну здатність тварин, є підвищення скоротливої функції матки. При цьому важливим для з'ясування ефектів ліпополісахариду на скоротливу функцію матки є вивчення як його опосередкованого впливу на її міометрій, так і безпосередню дію, 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. У серії експериментів при дослідженні впливу ліпополісахариду на скорочувальну активність міометрія матки щурів за умов *ex vivo* він дозозалежно збільшував амплітуду спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів. Також при його концентраціях 0,5 і 1,0 мкг/мл достовірно збільшувалися показники, що відображають площу під кривою скорочення, і характеризують напруження смужки міометрія та тісно корелюють з концентрацією Ca^{2+} в ділянці міофібрилярного апарату. Підвищення цих двох показників, амплітуди та площі скорочення, свідчить про збільшення напруження міометрія матки, що може бути тригером порушення репродуктивної функції самиць. Ці припущення також підтверджуються результатами, отриманими в інших дослідженнях на ізольованих повздожних смужках міометрія матки корів (Wiebe et al., 2021). Підвищення тривалості скорочення також сприяє збільшенню площі під кривою її амплітуди. При концентрації 0,5 мкг/мл ліпополісахарид збільшував тривалість скорочення смужок міометрія з максимальним ефектом на 22,6%. Водночас у найвищій концентрації (1 мкг/мл) ліпополісахарид викликав збільшення показників як тривалості скорочення, так і тривалості пауз між ними, що збільшувало загальну тривалість скоротливого циклу. Відповідно, зі збільшенням останнього достовірно зменшувалася частота спонтанних скорочень. Разом із цим, при всіх використаних у експериментах концентраціях ліпополісахарид неістотно знижував рівень базального тонусу.

Перфузія смужки матки розчином ліпополісахариду у концентрації 1,0 мкг/мл вірогідно підвищувала на 30% максимальну швидкість розвитку скорочення ($+dF/dt_{max}$), 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 іонів Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулу, зокрема при активації IP₃-рецепторів чи р'анодинових рецепторів (Nasibian et al., 2020). Отримані результати добре корелюють зі збільшенням амплітуди скорочень та площею під кривою скорочення. При дії ліпополісахариду у концентрації 0,1 мкг/мл було достовірне на 19% зменшення тривалості фази розслаблення міометрія (максимальної швидкості розслаблення $-\text{dF}/\text{dt}_{\text{max}}$). Цей факт може свідчити про посилення виведення Ca^{2+} зі цитоплазми переважно до саркоплазматичного ретикулу Ca^{2+} -АТФазою, адже негативний пік першої похідної скорочення ($-\text{dF}/\text{dt}_{\text{max}}$) характеризує максимальну деактивацію м'язового препарату міометрія внаслідок закінчення потенціалу дії та зниженням вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} (Tymbalyuk et al., 2023, 2024 б; Veklich et al., 2023 а). 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 перистальтики, зменшення хвилеподібної перистальтики, а також супроводжуватися порушеннями функції матки.

Беззаперечно, збільшення амплітуди скорочень залежить від вмісту Ca^{2+} , проте, як вже згадувалося в попередньому розділі, в процесах регуляції збудження–скорочення гладком'язової клітини міометрія задіяно низку специфічних іонних каналів і натрієва помпа (Na^+ - K^+ -АТФаза) (Wray and Arrowsmith, 2021; Tymbalyuk et al., 2023, 2024 а, б; Veklich et al., 2023 а, б; Maliuk et al., 2025).

Таким чином, ліпополісахарид підвищував напруженість ізольованих смужок міометрія матки, про що свідчить значне підвищення амплітуди і тривалості скорочень та площі під їх кривою. Отримані зміни, що відбувалися з максимальною швидкістю скорочення та розслаблення смужок міометрія, вказують на можливий дисбаланс скоротливої функції міометрія матки.

Ліпополісахарид у максимально досліджуваній концентрації (1,0 мкг/мл) значно посилював швидкість наростання скорочення міометрія. Ліпополісахарид збільшував тривалість скоротливого циклу міометрія матки та зменшував частоту спонтанних скорочень. 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.

Як вже згадувалося, важливою для підтримання репродуктивної функції матки є її фізіологічна скорочувальна здатність, регулятором якої є окситоцин, який реалізує свою дію через специфічні рецептори. Ці рецептори експресуються на плазматичних мембранах клітин міометрія, а їх активація призводить до підвищення скоротливої активності міометрія матки. У наших експериментах окситоцин, доданий до перфузуючого розчину у концентраціях від 0,1 до 100 нмоль/л, дозозалежно збільшував амплітуду спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів з максимальним ефектом на 27%. При дії окситоцину в концентрації 100 нмоль/л базальний тонус та частота скорочень ізольованих смужок міометрія матки щурів збільшилися на 6,5 та 67% відповідно. Водночас при ендотоксемії запальна реакція викликала зміну скорочувальної здатності міометрія, впливає на функціонування матки та її реакцію на дію гормонів, зокрема, може збільшуватися чутливість міометрія матки до окситоцину (Ross et al., 2004). І дійсно, у тварин з ліпополісахаридіндукованою експериментальною ендотоксемією значно посилилася скоротлива 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 раза відповідно, порівняно з контрольною групою щурів. На тлі дії ліпополісахариду також відзначено посилений вплив окситоцину на базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки. Якщо в контрольних дослідах він дещо змінювався при додаванні окситоцину в концентрації 10 нмоль/л, то у щурів, яким вводили ліпополісахарид, ефекти окситоцину вже спостерігалися при його концентрації

1 нмоль/л. Максимальне збільшення базального тонузу ізольованих смужок міометрія матки щурів спостерігали при введенні в перфузійний розчин окситоцину в концентрації 100 нмоль/л та було більшим майже на 15% за вихідні значення та у 2,3 раза порівняно зі значенням у контрольній групі. Динаміка підвищення базального тонузу при дії окситоцину в концентрації 100 нмоль/л демонструвала значне різке підвищення тонузу м'язової смужки з початком введення гормону в перфузійну камеру, з подальшим поступовим зниженням. Частота скорочень смужок міометрія щурів з ліпополісахаридіндукованою експериментальною ендотоксемією достовірно не відрізнялася від такої у контрольних тварин. Проте при введенні окситоцину в концентраціях 10 і 100 нмоль/л цей показник збільшувався на 48% та 71% відповідно порівняно з вихідним рівнем.

Ймовірно, що збільшення чутливості міометрія до окситоцину може корелювати зі збільшенням кількості окситоцинових рецепторів на мембранах гладеньком'язових клітин. І дійсно, в молекулярно-генетичних експериментах нами вперше показано, що таке підвищення окситоциніндукованої скоротливої активності смужок міометрія матки у щурів з експериментальною ендотоксемією відповідає збільшенню у 4,6 раза рівнів експресії мРНК гена OXTR, що кодує окситоцинові рецептори. Таким чином, вивчення чутливості міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії дає цінну інформацію про репродуктивну фізіологію та можливі ускладнення під час перебігу вагітності.

Одночасно зі збільшенням скоротливої активності міометрія матки у щурів з експериментальною ендотоксемією відбуваються процеси, що супроводжуються підвищенням показників окисного стресу та зменшенням захисних можливостей організму, що пов'язані з такими важливими для нормальної функції регуляторів метаболізму, як оксид азоту та сірководень. Біохімічні показники, що характеризують інтенсивність вільнорадикального окиснення, синтез сірководню та активність NOS у тканині матки щурів значно змінювалися при введенні ліпополісахариду. За таких умов суттєво

підвищувалися значення основних маркерів окисного стресу порівняно з контрольними тваринами. Зокрема, швидкість утворення O_2^- та вміст H_2O_2 у тканині матки при експериментальній ендотоксемії збільшувалися у 2,5 раза, швидкість генерації OH^\bullet — у 5,65 раза, а вміст показників ПОЛ МДА та ДК — у 2,6 та 4,0 раза відповідно. Водночас у цих тварин відбувався перерозподіл активності cNOS і iNOS — значно у 3,7 раза збільшувалася активність iNOS та, навпаки, зменшувалася у 2,45 раза активність cNOS. Відомо, що значне збільшення вмісту оксиду азоту внаслідок індукції активності iNOS на тлі інтенсифікації окисного стресу створює передумови для взаємодії з O_2^- та сприяє утворенню дуже токсичного пероксинітриду. Отже, суттєве збільшення у наших експериментах утворення супероксиду та одночасне збільшення активності iNOS у тварин з експериментальною ендотоксемією сприяють утворенню пероксинітриду та ще більшому пошкодженню тканини матки та її дисфункції. Водночас в умовах дії структурного компонента стінок грамнегативних бактерій ліпополісахариду значно пригнічувалося утворення оксиду азоту протективною cNOS та була тенденція до зменшення майже на 20% вмісту такого важливого ендогенного метаболічного регулятора, як H_2S . Вірогідно, зменшення вмісту H_2S у тканині матки при експериментальній ендотоксемії можна пояснити його значною утилізацією для знешкодження активних форм кисню та азоту.

Дослідження експресії мРНК генів, що мають відношення до скоротливої активності та підтримання гомеостазу міометрія матки (захисні механізми при патологічних зрушеннях) у тканинах міометрія щурів при ліпополісахаридіндукованій експериментальній ендотоксемії теж виявили певні закономірності. Крім рецепторів окситоцину, гормона, який регулює скоротливу функцію матки і відіграє ключову роль під час пологів, науковий інтерес викликали ендогенні механізми, що пригнічують гіперскоротливість матки під час вагітності, попереджаючи передчасні пологи, зокрема: K_{ATP} -канали клітинних мембран та молекули сірководню, продукція яких збільшується у період вагітності та зменшується під час пологів (Kim et al.,

2018, Xu et al., 2011; Xingji_et al., 2017). Зменшення експресії субодиниць Kir6.1 і Kir6.2 K_{ATФ}-каналів у міометрії матки може сприяти посиленню її скорочувальної здатності, пов'язаної з початком пологів (Xu et al., 2011) і, навпаки, експресія окситоцинових рецепторів зменшується в період вагітності та збільшується під час пологів (Ross et al., 2004; Yulia and Johnson, 2014). Синхронізація цих регуляторних механізмів є важливою для нормального перебігу вагітності і пологів. Введення тваринам екзогенного глутатіону підвищувало експресію субодиниць K_{ATФ}-каналів Kir6.1, Kir6.2 і SUR1 у тканині серця та вміст H₂S у мітохондріях серця старих щурів (Strutynskyi et al., 2023 б; Strutynska et al., 2023), що може бути одним із сигнальних шляхів глутатіону щодо попередження збільшення скоротливої активності міометрія матки. Вперше показано, що крім значного збільшення у 4,6 раза рівнів експресії мРНК гена OXTR, що кодує окситоцинові рецептори, змінювалася і експресія мРНК генів антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази зменшувалися на 38%, а каталази, навпаки, збільшувалися у 3,3 раза. Експресія H₂S-синтезуючих ферментів CSE та 3-MPST збільшувалася у 5,8 та 2,5 раза відповідно. Експресії Kir6.x-субодиниць K_{ATФ}-каналів: збільшення у 2,4 раза для Kir6.1 і лише тенденція до збільшення для Kir6.2.

Значного впливу на функціональний стан міометрія при ендотоксемії може завдавати збільшення продукції активних форм кисню (АФК), в т.ч. мітохондріального походження, що призводить до його пошкодження та дисфункції матки (Nadi et al., 2015). З метою попередження розвитку патогенних змін при системному запаленні у відповідь на введення ліпополісахариду, щурам також *in vivo* вводили антиоксидант глутатіон. Як відомо, глутатіон бере участь у підтриманні окисно-відновного гомеостазу клітини та ефективному функціонуванні білкових систем, особливо мітохондріального ланцюга транспорту електронів, активності АТФази, іонних каналів, транспортерів, та у регуляції експресії білків (Nomma and Fujii, 2015; Guoyao et al., 2004; Strutynska et al., 2023; Marí et al., 2020; Strutynskyi et al., 2023 б). На тлі введення тваринам глутатіону у тканині матки відзначено достовірне

зниження вмісту більшості маркерів окисного стресу. Зокрема, вміст H_2O_2 і МДА у тварин, яким разом з ліпополісахаридом вводили також глутатіон, зменшувався до фізіологічних значень; швидкість утворення $\cdot\text{OH}$ та $\cdot\text{O}_2^-$ – у 1,75 та 8 разів відповідно. При цьому швидкість утворення $\cdot\text{O}_2^-$ у цих тварин була навіть у тричі меншою, ніж у контрольних тварин. Вдвічі зменшувався вміст ДК. Глутатіон відновлював у тканинах матки баланс активності cNOS і iNOS: активність iNOS була зменшеною майже у тричі, а cNOS, навпаки, була вдвічі збільшеною. Це вказує на позитивний, захисний вплив глутатіону в умовах системного запалення. Біохімічні маркери у плазмі крові мали подібні зміни до таких значень у тканині матки, за винятком показника вмісту H_2S , який при введенні глутатіону у щурів з експериментальною ендотоксемією у плазмі крові був збільшений майже у тричі.

Таким чином, при ліпополісахаридіндукованій експериментальній ендотоксемії у тканині матки та плазмі крові значно збільшується вміст маркерів окисного стресу та патологічної за цих умов активності iNOS і, навпаки, зменшується значення таких важливих для нормальної функції метаболічних та сигнальних регуляторів, як H_2S та активність cNOS. Введення щурам екзогенного глутатіону значним чином запобігало цим патогенним змінам, чому могло сприяти не лише його антиоксидантна дія, але загальний вплив на регуляторні та захисні сигнальні шляхи, зокрема на АТФ-чутливі калієві канали, системи оксиду азоту та сірководню тощо (Strutynskyi et al., 2023 а, б; Strutynska et al., 2023). Зокрема, добре відомо про протективні та антиоксидантні властивості не лише глутатіону, а й K_{ATP} -каналів та сірководню (Mys et al., 2022; Strutynskyi, 2019; Strutyns'kyi et al., 2012). 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, що може бути одним із сигнальних шляхів глутатіону щодо підвищення захисних можливостей (Strutynskyi et al., 2023 б; Strutynska et al., 2023). Вірогідно, що корисним при патогенній дії ендотоксину можуть бути помірні фізичні тренування, що спонукають організм до запуску захисних і

відновлювальних процесів, антиоксидантні механізми, включаючи значне підвищення синтезу ендogenous H_2S та експресії K_{ATP} -каналів, попереджують мітохондріальну дисфункцію та відкриття мітохондріальної пори (Strutynska et al., 2022, 2025). Водночас одним із антиоксидантних шляхів H_2S є підвищення вмісту ендogenous глутатіону та експресії K_{ATP} -каналів (Strutynskyi et al., 2023 б; Kimura, 2019; Corsello et al., 2018). При цьому як сірководень, так і K_{ATP} -канали клітинних мембран мають дилататорні властивості на гладкі м'язи міометрія матки та регулюють її тонус під час перебігу вагітності (Xingji et al., 2017; Xu et al., 2011). Отже, глутатіон підтримує окисно-відновний гомеостаз та захисні системи організму, зокрема синтез оксиду азоту та сірководню. Антиоксидантні властивості глутатіону та модуляція регуляторних та захисних сигнальних шляхів є важливими протекторними факторами в умовах системного запалення.

Введення глутатіону нормалізувало експресію окситоцинових рецепторів, супероксиддисмутази і каталази до контрольних значень. При цьому зменшувалася експресія H_2S -синтезуючих ферментів: CSE та 3-MPST – рівні першої були зменшені у 2,2 раза, а рівень другої наближався до контрольних значень. Глутатіон достовірно не впливав на експресію Kir6.1 та зменшував експресію Kir6.2 – у 3,6 раза порівняно зі значеннями у тварин з експериментальною ендотоксемією та в 2,4 раза порівняно з контрольними тваринами відповідно.

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 CSE 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 CSE, практично не впливало на Kir6.1 та, навпаки, пригнічувало експресію Kir6.2. Таким чином, ранні етапи дії ліпополісахариду характеризуються, з

одного боку, ініціацією запалення та збільшенням експресії окситоцинового рецептора, а з іншого – активацією захисних процесів в організмі.

Введення тваринам глутатіону значно зменшувало вплив ліпополісахариду на окситоциніндуковані зміни скоротливої активності міометрія матки, і це відповідало значному зменшенню експресії окситоцинових рецепторів у цих тварин. Амплітуда скорочень смужок міометрія у цієї групи тварин зменшувалася до контрольних значень, зокрема, у 3,1 та 3,8 раза при концентраціях окситоцину 10 і 100 нмоль/л відповідно. Глутатіон запобігав також окситоциніндукованому підвищенню базального тону у шурів з експериментальною ендотоксемією. Зокрема, у тварин, яким вводили глутатіон, базальний тонус був у 2,1 та 1,8 раза меншим при концентраціях окситоцину 10 і 100 нмоль/л відповідно. При максимальній використаній у дослідах концентрації гормону 100 нмоль/л останній був близький до рівня контрольних шурів без введення ліпополісахариду. Частота скорочень у смужок міометрія шурів, що отримували ліпополісахарид і глутатіон, при введенні окситоцину в концентрації 100 нмоль/л була збільшеною на 42% порівняно з вихідними значеннями, проте у всіх трьох групах тварин достовірно не відрізнялася між собою.

Отже, ефекти ліпополісахариду, що проявлялися збільшенням амплітуди окситоциніндукованого скорочення і базального тону смужок матки, попереджувалися введенням тваринам глутатіону, застосування якого при експериментальній ендотоксемії значно покращувало функції міометрія матки, що може бути розцінено як протекторний засіб. Як відомо, одним із фізіологічних ендогенних регуляторів скоротливої функції матки у самиць, зокрема, перебігу вагітності і пологів, є система K_{ATP} -каналів клітинних мембран. Калієві канали відіграють вирішальну роль у регуляції критичного для збудливості міометрія потенціалу клітинної мембрани, а K_{ATP} -канал є одним із найпоширеніших калієвих каналів у міометрії матки (Xu et al., 2011). Їх активація призводить до гіперполяризації сарколемальної мембрани міоцитів, зменшення вмісту цитоплазматичного кальцію та попередження

посилення скоротливої активності міометрія матки, яке може мати патологічні наслідки під час вагітності (Kim et al., 2018; Hong et al., 2016; Xu et al., 2011). В наших експериментах активація K_{ATP} -каналів флокаліном у концентраціях 0,1 і 1 мкмоль/л значно зменшувала приріст амплітуди окситоциніндукованих скорочень міометрія, а підвищення його концентрації до 10 мкмоль/л повністю скасовувало вплив окситоцину на амплітуду скорочень у тварин з експериментальною ендотоксемією. Дія флокаліну на амплітуду окситоциніндукованих скорочень мала дозозалежний характер — у концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л він зменшував амплітуду скорочень на 50%, 84% і 122% відповідно. Як вище згадувалося, на тлі дії ліпополісахариду у щурів посилюється вплив окситоцину на базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки. На відміну від контрольних тварин, у щурів з експериментальною ендотоксемією після введення окситоцину підвищення базального тонузу набувало пікових значень, з подальшим виходом на плато і поступовим зниженням. Додавання в перфузійний розчин активатора K_{ATP} -каналів флокаліну в концентрації 10 мкмоль/л знижувало базальний тонус міометрія матки. При цьому частота скорочень смужок міометрія щурів після введення ліпополісахариду достовірно не відрізнялася від такої у контрольних тварин. Додавання в перфузійний розчин окситоцину дозозалежно збільшувало цей показник, з максимальним збільшенням на 71% при концентрації окситоцину 0,1 мкмоль/л. Флокалін дозозалежно зменшував окситоциніндуковане збільшення частоти скорочень. Таким чином, активація K_{ATP} -каналів флокаліном дозозалежно пригнічувала надмірне підвищення скоротливої активності міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією окситоцином, що може попереджувати порушення репродуктивної функції самиць. Вірогідно, що активація K_{ATP} -каналів у майбутньому матиме терапевтичну цінність щодо забезпечення нормалізації скоротливої функції матки при запальних процесах. Водночас одним із механізмів пригнічення скоротливої активності міометрія матки за дії глутатіону може бути збільшення експресії K_{ATP} -каналів в матці та збільшення

їх щільності на мембранах клітин міометрія, оскільки відкриття K_{ATP} -каналів у матці зменшує її скоротливу активність.

На рис.4.1 представлено схему впливу ліпополісахариду на функціональні процеси у матці щурів та протекторні ефекти глутатіону. На цій схемі узагальнено всі результати, що отримані у роботі. Показано як механізми дії ліпополісахариду, так і протекторний ефект екзогенного глутатіону.

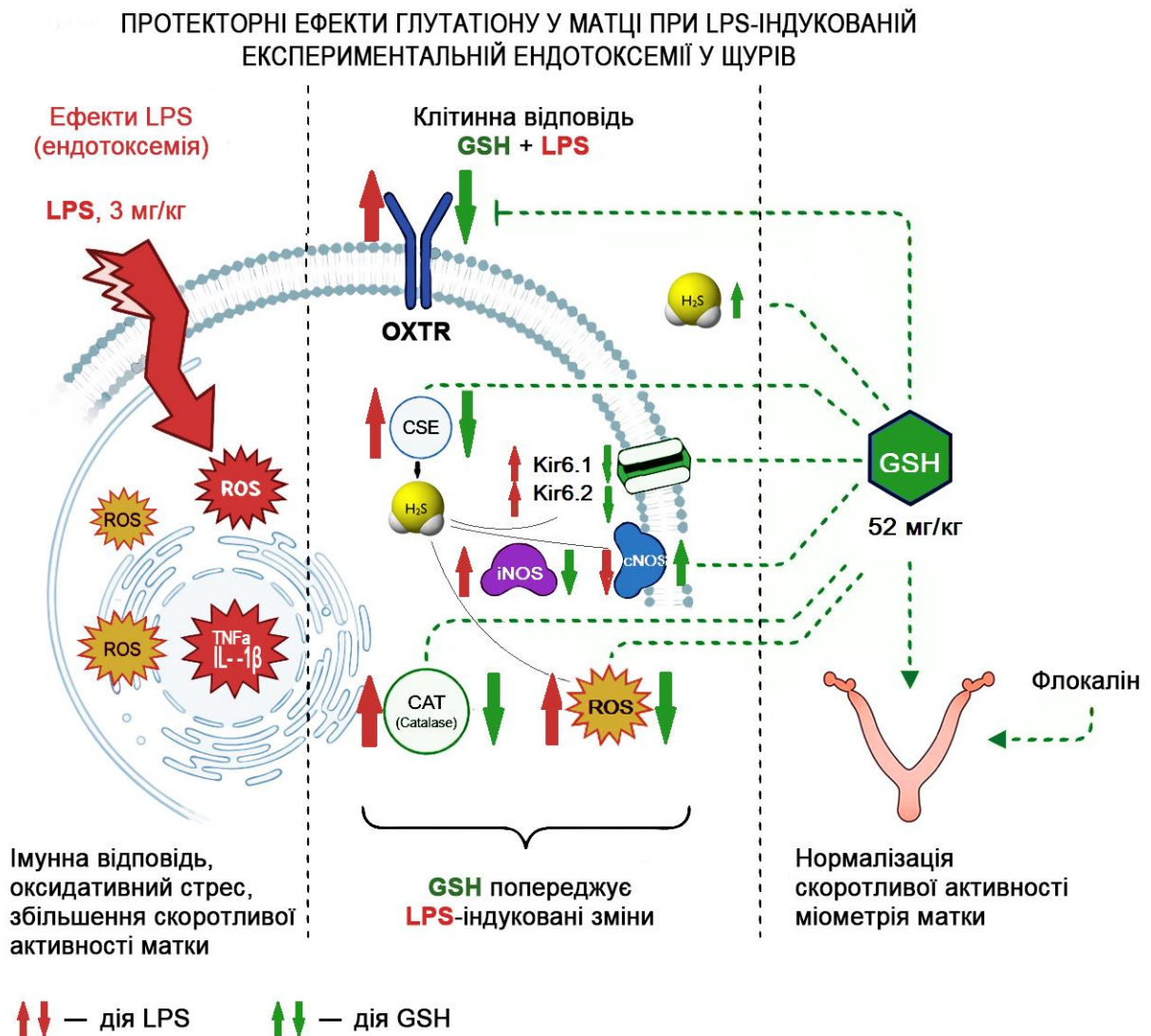


Рис. 4.1. Протекторні ефекти глутатіону у матці при ліпополісахаридіндукованій експериментальній ендотоксемії у щурів. LPS – ліпополісахарид, GSH – глутатіон, ROS – активні форми кисню, OXTR – окситоцинові рецептори, CSE – цистатіонін-γ-ліаза, CAT – каталаза, Kir6.1 і Kir6.2 – пороутворюючі субодиниці K_{ATP} -каналу

Наслідком експериментальної ендотоксемії є збільшення скоротливої активності матки. Як було нами з'ясовано, це відбувається, зокрема, через залучення OXTR, а саме через суттєве збільшення їх експресії, що призводило до збільшення чутливості міометрія матки до окситоцину.

Збільшення окситоциніндукованої скоротливої активності та експресії рецепторів окситоцину в умовах експериментальної ендотоксемії супроводжувалося значним посиленням окисного стресу та ПОЛ у тканинах матки та у плазмі крові, зміною активності NO-синтаз: індукцйбельний синтез оксиду азоту суттєво збільшувався, а конститутивний, навпаки, зменшувався, а також спостерігали пригнічення продукції у плазмі крові H_2S .

Екзогенний глутатіон зменшував експресію OXTR, тим самим зменшуючи чутливість міометрія матки до окситоцину, послаблював вільнорадикальні процеси, що виникали під дією ліпополісахариду, нейтралізуючи вільні радикали і зменшуючи ПОЛ. При введенні екзогенного глутатіону на тлі дії ліпополісахариду спостерігали специфічну клітинну відповідь, яка була спрямована на нормалізацію експресії генів. Важливим результатом дії глутатіону є нормалізація скоротливої активності міометрія внаслідок збалансування факторів, що викликають розслаблення (NO , H_2S , K_{ATP}) і скорочення міометрія матки (зокрема, OXTR).

Таким чином, дія ліпополісахариду з одного боку, характеризується розвитком окисного стресу, збільшенням експресії окситоцинового рецептора та окситоциніндукованої скоротливої активності, а з іншого – активацією певних захисних процесів в організмі як реакцію на запалення. Вперше показано, що введення антиоксиданта глутатіону разом з ліпополісахаридом дає змогу попередити значний патогенний вплив останнього та значно послабити окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки через значне зменшення у тканині матки експресії окситоцинових рецепторів. Амплітуда і частота скорочень, а також базальний тонус у цих щурів були близькими до контрольних значень. Глутатіон нормалізував експресію окситоцинових рецепторів, антиоксидантних та H_2S -синтезуючих ферментів,

показники окисного стресу та активність NO-синтаз. З іншого боку, вперше показано, що активація у міометрії матки K_{ATP} -каналів флокаліном значно зменшувала окситоциніндуковану скоротливу активність вже на тлі ліпополісахаридіндукованої експериментальної ендотоксемії. Викладені в дисертаційній роботі результати досліджень свідчать про можливе застосування антиоксиданта глутатіону та активації K_{ATP} -каналів при експериментальній ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин.

ВИСНОВКИ

Методом тензометричних, молекулярно-генетичних та біохімічних досліджень вивчено основні аспекти збільшення чутливості міометрія до окситоцину на моделі щурів з ліпополісахаридіндукованою експериментальною ендотоксемією. Було продемонстровано можливість корекції виявлених змін за допомогою глутатіону та активації K_{ATP} -каналів, а викладені в дисертаційній роботі результати досліджень свідчать про їх можливе застосування при ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції.

1. В експериментах *ex vivo* показано безпосередній вплив ліпополісахариду на скоротливу активність міометрія матки: збільшення амплітуди, тривалості спонтанних скорочень та циклу скорочення-пауза, а також зменшення частоти скорочень.
2. Вперше показано, що ліпополісахарид при внутрішньоочеревинному одноразовому введенні щурам у дозі 3 мг/кг призводив до дозозалежного збільшення окситоциніндукованої скоротливої активності міометрія: зокрема, за дії окситоцину у концентрації 100 нмоль/л амплітуда скорочень та базальний тонус збільшувалися у 3,1 та 2,3 раза відповідно, що асоціювалося з посиленням у 4,6 раза експресії окситоцинових рецепторів (OXTR) у тканині матки.
3. Вперше з'ясовано, що ранні етапи дії ліпополісахариду супроводжувалися активацією захисних механізмів в тканинах матки: спостерігали посилення експресії антиоксидантного фермента каталази, H_2S -синтезуючого фермента цистатіонін- γ -ліази (CSE) та $K_{ir6.1}$ -субодиниць K_{ATP} -каналів. Глутатіон нормалізував експресію генів.
4. Експериментальна ендотоксемія характеризувалася значним посиленням окисного стресу та перерозподілом конститутивного й індукційного синтезу оксиду азоту у тканинах матки. Глутатіон ефективно зменшував маркери окисного стресу (швидкість утворення супероксидного і

гідроксильного радикалів, вміст пероксиду водню, дієнових кон'югатів та малонового діальдегіда) та відновлював до фізіологічних значень активність NO-синтаз у тканинах матки, а також концентрацію ендogenousого сірководню у плазмі крові, що сприяло нормалізації функції матки.

5. Вперше виявлено, що глутатіон при внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 52 мг/кг значно зменшував вплив ліпополісахариду на окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки. Амплітуда і частота скорочень, а також базальний тонус у цих тварин були близькими до контрольних значень.
6. Вперше показано, що фармакологічний активатор K_{ATP} -каналів флокалін дозозалежно зменшував підвищену окситоцином скоротливу активність міометрія матки у щурів з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією: за дії флокаліну у концентрації 10 мкмоль/л приріст амплітуди окситоциніндукованих скорочень вірогідно зменшувався на 122%, частота скорочень – на 47%, приріст базального тонусу – вдвічі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):725-44. doi: 10.1093/humupd/dmq016.
2. Antoniuk V, Pavlovych S, Dzhuran B, Kondratska O, Yanchii R. Histopathological alterations in kidney tissue following experimental endotoxemia in a murine model. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2025;1(85): 49-54. doi: 10.31450/ukrjnd.1(85).2025.07
3. Aras S, Purandare N, Gladysk S, Somayajulu-Nitu M, Zhang K, Wallace DC, Grossman LI. Mitochondrial Nuclear Retrograde Regulator 1 (MNRR1) rescues the cellular phenotype of MELAS by inducing homeostatic mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117:32056–32065. doi: 10.1073/pnas.2005877117.
4. Arthur P, Taggart MJ, Mitchell BF. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? *Front Biosci*. 2007 Jan 1;12:619-33. doi: 10.2741/2087. PMID: 17127323.
5. Bai X, Bugg GJ, Greenwood SL, Glazier JD, Sibley CP, Baker PN, Taggart MJ, Fyfe GK. Expression of TASK and TREK, two-pore domain K⁺ channels, in human myometrium. *Reproduction*. 2005 Apr;129(4):525-30. doi: 10.1530/rep.1.00442.
6. 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):571-581. doi: 10.1093/molehr/gax036.
7. Beltowski J. Synthesis, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Hydrogen Sulfide: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2019; 2007: 1-8.
8. Bidne KL, Dickson MJ, Ross JW, Baumgard LH, Keating AF. Disruption of female reproductive function by endotoxins. *Reproduction*. 2018

- Apr;155(4):R169-R181. doi: 10.1530/REP-17-0406.
9. Borrás C, Gambini J, Vina J. Mitochondrial oxidant generation is involved in determining why females live longer than males. *Front Biosci.* 2007; 12, 1008-13.
 10. Boyd KL, Muehlenbachs A, Rendi MH, Garcia RL, Gibson-Corley KN. 17 - Female Reproductive System, Editor(s): Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS. In Book; *Comparative Anatomy and Histology (Second Edition)*, Academic Press, 2018, P. 303-334, ISBN 9780128029008, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802900-8.00017-8>.
 11. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime. *Anal Biochem.* 1980 Sep 15;107(2):424-31. doi: 10.1016/0003-2697(80)90404-2. PMID: 7435971.
 12. Buxton IL. Nitric oxide stimulation of cGMP accumulation in myometrial cells from pregnant women is antagonized by oxytocin. *Proc West Pharmacol Soc.* 2008; 51:78-82. PMID: 19544684; PMCID: PMC2702707.
 13. Carter CS, Kenkel WM, MacLean EL, Wilson SR, Perkeybile AM, Yee JR, Ferris CF, Nazarloo HP, Porges SW, Davis JM, Connelly JJ, Kingsbury MA. Is Oxytocin "Nature's Medicine"? *Pharmacol Rev.* 2020 Oct;72(4):829-861. doi: 10.1124/pr.120.019398. PMID: 32912963; PMCID: PMC7495339.
 14. Chang EY, Zhang J, Sullivan S, Newman R, Singh I. N-acetylcysteine prevents preterm birth by attenuating 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.
 15. Chen C, Zibiao H, Ming Z, Shiyi C, Ruixia L, Jie W, SongJia L. Expression pattern of Toll-like receptors (TLRs) in different organs and effects of lipopolysaccharide on the expression of TLR 2 and 4 in reproductive organs of female rabbit. *Dev Comp Immunol.* 2014 Oct;46(2):341-8. doi: 10.1016/j.dci.2014.05.008.
 16. 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.
17. Corsello T, Komaravelli N, Casola A. Role of hydrogen sulfide in NRF₂- and sirtuin-dependent maintenance of cellular redox balance. *Antioxidants (Basel)*. 2018; 7(10):129.
18. 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):941-945. doi: 10.1093/molehr/8.10.941.
19. Danylovyh HV, Danylovyh YV. Synthesis and biological activity of nitric oxide in smooth muscle mitochondria. Kyiv: Naukova Dumka. 2024. ISBN 978-966-00-1948-5. <https://doi.org/10.15407/978-966-00-1948-5>.
20. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Fusco F, Mirone V, Cirino G, Sorrentino R. The Role of the Hydrogen Sulfide Pathway in Male and Female Urogenital System in Health and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Oct 1;27(10):654-668. doi: 10.1089/ars.2017.7079. Epub 2017 May 19. PMID: 28398118.
21. Diochot S, Drici MD, Moinier D, Fink M, Lazdunski M. Effects of phrixotoxins on the Kv4 family of potassium channels and implications for the role of Ito1 in cardiac electrogenesis. *Br J Pharmacol*. 1999 Jan;126(1):251-63. doi: 10.1038/sj.bjp.0702283. PMID: 10051143; PMCID: PMC1565788.
22. Dodds KN, Staikopoulos V, Beckett EA. Uterine Contractility in the Nonpregnant Mouse: Changes During the Estrous Cycle and Effects of Chloride Channel Blockade. *Biol Reprod*. 2015 Jun;92(6):141. doi: 10.1095/biolreprod.115.129809.
23. Du Q, Jovanović S, Tulić L, Sljivančanin D, Jack DW, Zžić V, Abdul KS, Tulić I, Jovanović A. KATP channels are up-regulated with increasing age in human myometrium. *Mech Ageing Dev*. 2013 Mar;134(3-4):98-102. doi: 10.1016/j.mad.2013.01.003. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23369859.
24. 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.

doi: 10.3389/fvets.2022.1051433

25. Engstrøm T, Bratholm P, Christensen NJ, Vilhardt H. Effect of oxytocin receptor blockade on rat myometrial responsiveness to prostaglandin f(2)(alpha). *Biol Reprod.* 2000 Nov;63(5):1443-9. doi: 10.1095/biolreprod63.5.1443.
26. Francis SH, Busch JL, Corbin JD, Sibley D. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):525-63.
27. Friuli M, Eramo B, Valenza M, Scuderi C, Provensi G, Romano A. Targeting the Oxytocinergic System: A Possible Pharmacological Strategy for the Treatment of Inflammation Occurring in Different Chronic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22, 10250. <https://doi.org/10.3390/ijms221910250>.
28. Fujii H, Mizuguchi T, Uezono Y. Oxytocin as a Positive Allosteric Modulator for Particular Opioid Receptors. In book: *New Findings About Oxytocin in Physiological and Emotional Processes.* June 2025; DOI: 10.5772/intechopen.1011093.
29. Ganitkevich VYa, Shuba MF, Smirnov SV. Potential-dependent calcium inward current in a single isolated smooth muscle cell of the guinea-pig taenia caeci. *J Physiol.* 1986 Nov;380:1-16. doi: 10.1113/jphysiol.1986.sp016268
30. Gasmi A, Nasreen A, Lenchyk L, Lysiuk R, Peana M, Shapovalova N, Piscopo S, Komisarenko M, Shanaida M, Smetanina K, Antonyak H, Fira L, Lykhatskyi P, Fira D, Bjørklund G. An update on glutathione's biosynthesis, metabolism, functions, and medicinal purposes. *Curr Med Chem.* 2024;31(29):4579-4601. doi: 10.2174/0109298673251025230919105818.
31. Gavrilov VB, Gavrilova AR, and Khmara NF. Measurement of diene conjugates in blood plasma using the UV absorption of heptane and isopropanol extracts. *Lab Delo.* 1988. (2): 60-4. PMID: 2452294.
32. Gianazza E, Brioschi M, Fernandez AM, Banfi C. Lipoxidation in cardiovascular diseases. *Redox Biol.* 2019 May;23:101119. doi:

- 10.1016/j.redox.2019.101119. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30833142; PMCID: PMC6859589.
33. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2001 Apr;81(2):629-83. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.629. PMID: 11274341.
34. Gomez-Lopez N, Motomura K, Miller D, Garcia-Flores V, Galaz J, Romero R. Inflammasomes: their role in normal and complicated pregnancies. *J. Immunol.* 2019;203:2757–2769. doi: 10.4049/jimmunol.1900901.
35. González C, Baez-Nieto D, Valencia I, Oyarzún I, Rojas P, Naranjo D, Latorre R. K(+) channels: function-structural overview. *Compr Physiol.* 2012 Jul;2(3):2087-149. doi: 10.1002/cphy.c110047. PMID: 23723034.
36. Gross GJ, Peart JN. KATP channels and myocardial preconditioning: an update. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Sep;285(3):H921-30. doi: 10.1152/ajpheart.00421.2003.
37. Gülçin İ. Antioxidants: Current Summary. *Balkan Med J.* 2025 Sep 1;42(5):388-392. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2025.130825. Epub 2025 Aug 18. PMID: 40824082; PMCID: PMC12402966.
38. 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.
39. 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. doi: 10.1096/fj.14-266783.
40. Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion – a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2004 Feb 15;61(3):372-85.
41. Halliwell B, Grootveld M, Gutteridge JM. Methods for the measurement of hydroxyl radicals in biomedical systems: deoxyribose degradation and

- aromatic hydroxylation. *Methods Biochem Anal.* 1988;33:59-90. doi: 10.1002/9780470110546.ch2. PMID: 2833681.
42. Hanuman S, Pande G, Nune M. Current status and challenges in uterine myometrial tissue engineering. *Bioengineered.* 2023 Dec;14(1):2251847. doi: 10.1080/21655979.2023.2251847.
43. Harel S, Cohen AS, Hussain K, Flanagan SE, Schlade-Bartusiak K, Patel M, et al. Alternating hypoglycemia and hyperglycemia in a toddler with a homozygous p.R1419H ABCC8 mutation: an unusual clinical picture. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Mar;28(3-4):345-51.
44. Heiss EH, Dirsch VM. Regulation of eNOS enzyme activity by posttranslational modification. *Curr Pharm Des.* 2014;20(22):3503-13.
45. 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):C8 17-C827
46. Holmuhamedov EL, Jovanović S, Dzeja PP, Jovanović A, Terzic A. Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels modulate cardiac mitochondrial function. *Am J Physiol.* 1998 Nov;275(5 Pt 2):H1567-76.
47. Homma T, Fujii J. Application of Glutathione as Anti-Oxidative and Anti-Aging Drugs. *Curr Drug Metab.* 2015;16(7):560-71. doi: 10.2174/1389200216666151015114515.
48. 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.
49. Humphries KM, Yoo Y, Szweda LI. Inhibition of NADH-linked mitochondrial respiration by 4-hydroxy-2-nonenal. *Biochemistry.* 1998;37(2):552-557.
50. Huwiler M, Kohler H. Pseudo-catalytic degradation of hydrogen peroxide in the lactoperoxidase/H₂O₂/iodide system. *Eur J Biochem.* 1984 May 15;141(1):69-74. doi: 10.1111/j.1432-1033.1984.tb08158.x. PMID: 6723665.

51. Iciek, M., Bilska-Wilkosz, A., Kozdrowicki, M., & Górny, M. (2022). Reactive sulfur species and their significance in health and disease. *Bioscience Reports*, 42(9), BSR20221006. <https://doi.org/10.1042/BSR20221006>
52. Irato P, Santovito G. Enzymatic and Non-Enzymatic Molecules with Antioxidant Function. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 9;10(4):579. doi: 10.3390/antiox10040579. PMID: 33918542; PMCID: PMC8070535.
53. Jana B, Całka J, Bulc M, Piotrowska-Tomala KK. Participation of acetylcholine and its receptors in the contractility of inflamed porcine uterus. *Theriogenology*. 2020 (a) Feb;143:123-132. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.09.015.
54. Jana B, Całka J, Czajkowska M. The role of somatostatin and its receptors (sstr2, sstr5) in the contractility of gilt inflamed uterus. *Res Vet Sci*. 2020 (6) Dec;133:163-173. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.09.016.
55. Jana B, Całka J, Palus K. Inflammation changes the expression of neuropeptide Y receptors in the pig myometrium and their role in the uterine contractility. *PLoS One*. 2020 (B) Jul 10;15(7):e0236044. doi: 10.1371/journal.pone.0236044.
56. Jana B, Całka J. Role of beta-adrenergic receptor subtypes in pig uterus contractility with inflammation. *Sci Rep*. 2021 Jun 1;11(1):11512. doi: 10.1038/s41598-021-91184-5.
57. Jana B, Jaroszewski JJ, Czarzasta J, Markiewicz W. The influence of leukotrienes C₄ and D₄ on the contractility of an inflamed porcine uterus. *Theriogenology*. 2015 May;83(8):1328-37. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.01.021.
58. Jurek B, Neumann ID. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol Rev*. 2018 Jul 1;98(3):1805-1908. doi: 10.1152/physrev.00031.2017. PMID: 29897293.
59. Kadlec M, Ros-Santaella JL, Pintus E. The Roles of NO and H₂S in Sperm Biology: Recent Advances and New Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 21;21(6):2174. doi: 10.3390/ijms21062174. PMID: 32245265; PMCID:

PMC7139502.

60. Kida M, Sugiyama T, Yoshimoto T, Ogawa Y. Hydrogen sulfide increases nitric oxide production with calcium-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *Eur J Pharm Sci.* 2013;48(1-2):211-5.
61. 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.
62. Kim SH, Riaposova L, Ahmed H, Pohl O, Chollet A, Gotteland JP, Hanyaloglu A, Bennett PR, Terzidou V. Oxytocin Receptor Antagonists, Atosiban and Nolasiban, Inhibit Prostaglandin F₂ α -induced Contractions and Inflammatory Responses in Human Myometrium. *Sci Rep.* 2019 Apr 8;9(1):5792. doi: 10.1038/s41598-019-42181-2. PMID: 30962532; PMCID: PMC6453954.
63. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim GJ, Kim MR, Kuivaniemi H, Tromp G, Espinoza J, Bujold E, Abrahams VM, Mor G. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1346-55. doi: 10.1016/j.ajog.2004.07.009.
64. Kimura H. Signaling by hydrogen sulfide (H₂S) and polysulfides (H₂S_n) in the central nervous system. *Neurochem Int.* 2019 Jun;126:118-125. doi: 10.1016/j.neuint.2019.01.027.
65. Kolluru GK, Shackelford RE, Shen X, Dominic P, Kevil CG. Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Feb;20(2):109-125. doi: 10.1038/s41569-022-00741-6. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35931887; PMCID: PMC9362470.
66. Kondratska O.A., Grushka N.G., Pavlovich S.I., Meshko V.V., Yanchii R.I. Germanium citrate improves ovarian granulosa cell viability and antioxidant defense system in aging female mice during endotoxemia. *Fiziol. Zh.* 2024; 70(3): 59-64. doi.org/10.15407/fz70.03.059
67. Kosterin SA, Burdyga ThV, Fomin VP, Grover AK. Mechanisms of Ca²⁺

- Transport in Myometrium. In Book”: Control of Uterine Contractility. Ed By Garfield RE, Tabb TN. Chapter 6|25 pages, 2019. <https://doi.org/10.1201/9780429261756>.
- 68.Kuthan H, Ullrich V, Estabrook RW. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems. *Biochem J.* 1982. 203(3): 551-8. doi: 10.1042/bj2030551. PMID: 6288006
- 69.Li B, Ming H, Qin S, Nice EC, Dong J, Du Z, Huang C. Redox regulation: mechanisms, biology and therapeutic targets in diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Mar 7;10(1):72. doi: 10.1038/s41392-024-02095-6. PMID: 40050273.
- 70.Li MZ, Wen XY, Liu XQ, Wang YQ, Yan L. LPS-Induced Activation of the cGAS-STING Pathway is Regulated by Mitochondrial Dysfunction and Mitochondrial DNA Leakage in Endometritis. *J Inflamm Res.* 2022 Oct 5;15:5707-5720. doi: 10.2147/JIR.S374318. PMID: 36238763; PMCID: PMC9550576.
- 71.Li X, Chen X, Yang FY, Shu T, Jiang L, He B, Tang M, Li X, Fang D, Jose PA, Han Y, Yang Y, Zeng C. Effect of mitochondrial translocator protein TSPO on LPS-induced cardiac dysfunction. *J Adv Res.* 2025 Aug;74:455-469. doi: 10.1016/j.jare.2024.10.004. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39389308; PMCID: PMC12302418.
- 72.Liang R, Yu WD, Du JB, Yang LJ, Yang JJ, Xu J, Shang M, Guo JZ. Cystathionine beta synthase participates in murine oocyte maturation mediated by homocysteine. *Reprod Toxicol.* 2007 Jul;24(1):89-96. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.04.002. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17561372.
- 73.Lim J, Ali S, Liao LS, Nguyen ES, Ortiz L, Reshel S, Luderer U. Antioxidant supplementation partially rescues accelerated ovarian follicle loss, but not oocyte quality, of glutathione-deficient mice†. *Biol Reprod.* 2020 Apr 24;102(5):1065-1079. doi: 10.1093/biolre/ioaa009. PMID: 31950131; PMCID: PMC7186779.
- 74.Liu J, Mesfin FM, Hunter CE, Olson KR, Shelley WC, Brokaw JP, Manohar K,

- Markel TA. Recent Development of the Molecular and Cellular Mechanisms of Hydrogen Sulfide Gasotransmitter. *Antioxidants* (Basel). 2022 Sep 10;11(9):1788. doi: 10.3390/antiox11091788. PMID: 36139861; PMCID: PMC9495975.
- 75.Liu Y, Clegg HV, Leslie PL, Di J, Tollini LA, He Y, Kim TH, Jin A, Graves LM, Zheng J, Zhang Y. CHCHD2 inhibits apoptosis by interacting with Bcl-x L to regulate Bax activation. *Cell Death Differ*. 2015; 22:1035–1046. doi: 10.1038/cdd.2014.194.
- 76.Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951 Nov;193(1):265-75. PMID: 14907713.
- 77.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. doi: 10.3390/ijms23179972.
- 78.Madrid FF, Grossman LI, Aras S. Mitochondria autoimmunity and MNRR1 in breast carcinogenesis: a review. *J Cancer Immunol (Wilmington)* 2020;2:138–158. doi: 10.33696/cancerimmunol.2.027.
- 79.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.
- 80.Maliuk OV, Veklich TO, Tsybalyuk OV, Bevza OV, Cherenok SO, Selikhova AI, Kalchenko VI, Kosterin SO. Thiocalix[4]arene C-1193 – a promising inhibitor of the sodium pump in the uterine smooth muscle cells. *Ukr Biochem J*. 2025; 97(4): 52-65. <https://doi.org/10.15407/ubj97.04.052>
- 81.Mando C, Marino MA, Miriam F, Palma CD, Borelli M, Trabattoni D, Stampalija T, Ferrazzi E, Clementi E, Cetin I. OS048 Mitochondrial content and function in placental cells and tissues of preeclampsia and IUGR. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2:203. doi: 10.1016/j.preghy.2012.04.049.
- 82.Marí M, de Gregorio E, de Dios C, Roca-Agüetas V, Cucarull B, Tutusaús A,

- Morales A, Colell A. Mitochondrial glutathione: recent insights and role in disease. *Antioxidants* (Basel). 2020 Sep 24;9(10):909. doi: 10.3390/antiox9100909.
83. Martini H, Passos JF. Cellular senescence: all roads lead to mitochondria. *FEBS J*. 2023 Mar;290(5):1186-1202. doi: 10.1111/febs.16361.
84. McCallum LA, Pierce SL, England SK, Greenwood IA, Tribe RM. The contribution of Kv7 channels to pregnant mouse and human myometrial contractility. *J Cell Mol Med*. 2011 Mar;15(3):577-86. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01021.x. PMID: 20132415; PMCID: PMC3922379.
85. Mehdi SF, Pusapati S, Khenhrani RR, Farooqi MS, Sarwar S, Alnasarat A, Mathur N, Metz CN, LeRoith D, Tracey KJ, Yang H, Brownstein MJ, Roth J. Oxytocin and Related Peptide Hormones: Candidate Anti-Inflammatory Therapy in Early Stages of Sepsis. *Front Immunol*. 2022 Apr 29;13:864007. doi: 10.3389/fimmu.2022.864007. PMID: 35572539; PMCID: PMC9102389.
86. Mele J, Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2014;307:E419–E425. doi: 10.1152/ajpendo.00025.2014.
87. Melenevs'ka NV, Miroshnychenko MS, Filippov IB, Artemenko OI, Shuba MF. Effects of cell-binding protein A of *Staphylococcus aureus* on the level of intracellular calcium ions and actomyosin ATP-ase activity in the smooth muscles. *Ukr Biokhim Zh*. 2006 (6) Jan-Feb;78(1):107-16. PMID: 17147273.
88. Melenevs'ka NV, Miroshnychenko MS, Filippov IB, Kholodna LS, Shuba MF. Effects of *Staphylococcus aureus* cell-bound protein A on adenosine triphosphate and nitric oxide inhibitory actions in smooth muscles. *Fiziol Zh*. 2006 (a);52(1):22-9. PMID: 16553295.
89. Mendelson CR, Gao L, Montalbano AP. Multifactorial Regulation of Myometrial Contractility During Pregnancy and Parturition. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Oct 25;10:714. doi: 10.3389/fendo.2019.00714.
90. Method for modeling systemic endotoxemia in Albino mice. Patent of Ukraine No.139296 from December 26, 2019. [Ukrainian].

91. Mihara M, and Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978. 86(1): 271-278. PMID: 655387.
92. Miyoshi H, Boyle MB, MacKay LB, Garfield RE. Voltage-clamp studies of gap junctions between uterine muscle cells during term and preterm labor. *Biophys J.* 1996 Sep;71(3):1324-34. doi: 10.1016/S0006-3495(96)79332-3. PMID: 8874006; PMCID: PMC1233599.
93. Moore F, Bernal AL. Myosin light chain kinase and the onset of labour in humans. *Exp Physiol.* 2001;86(2):313-318.
94. Moroz OF, Drozd OO, Lavryk RT, Lazorenko IO, Zholos AV. The role of mechanosensitive TRPV4 channels in the regulation of myometrium spontaneous and oxytocin- induced contractility under normal and pathophysiologically relevant conditions, 18 July 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1863005/v1>
95. Muralimanoharan S, Maloyan A, Mele J, Guo C, Myatt LG, Myatt L. MIR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia. *Placenta.* 2012;33:816–823. doi: 10.1016/j.placenta.2012.07.002.
96. Murata M, Akao M, O'Rourke B, Marbán E. Mitochondrial ATP-Sensitive potassium channels attenuate matrix Ca^{2+} overload during simulated ischemia and reperfusion: Possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res.* 2001 Nov 9;89(10):891-8.
97. 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.
98. Nasibian LS, Filippov IB. Modulation of rat myometrium contractile activity by peptidoglycan of *Staphylococcus aureus* cell wall. *Fiziol Zh.* 2014;60(5):62-72. PMID: 25566672.
99. 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.
100. Nasibyan LS, Philyppov IB, Shuba YM Peptidoglycane modulates rat myometrial contractility via Ca²⁺ release from SR. *Fiziol Zh.* 2019;65(4):66-72.
101. Nasibyan LS, Philyppov IB. Effect of peptidoglycane of staphylococcus aureus cell wall on the mechanism of regulation of contractile activity of rat myometrium by adenylate cyclase system. *Fiziol Zh.* 2016;62(1):25-33. doi: 10.15407/fz62.01.025. PMID: 29537197.
102. National Institute of Environmental Health Sciences [homepage on the Internet]. <https://www.niehs.nih.gov/research/resources/visual-guides/guides/female-repro>
103. Nersesyanyan Y, Demirkhanyan L, Cabezas-Bratesco D, Oakes V, Kusuda R, Dawson T, Sun X, Cao C, Cohen AM, Chelluboina B, Veeravalli KK, Zimmermann K, Domene C, Brauchi S, Zakharian E. Oxytocin Modulates Nociception as an Agonist of Pain-Sensing TRPV1. *Cell Rep.* 2017 Nov 7;21(6):1681-1691. doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.063. PMID: 29117570; PMCID: PMC5701661.
104. Ngo AT, Riemann M, Holstein-Rathlou NH, Torp-Pedersen C, Jensen LJ. Significance of K(ATP) channels, L-type Ca²⁺ channels and CYP450-4A enzymes in oxygen sensing in mouse cremaster muscle arterioles in vivo. *BMC Physiol.* 2013 May 12;13-8.
105. Nichols CG. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature.* 2006; 440(7083): 470-6.
106. Ning N, Zhu J, Du Y, Gao X, Liu C, Li J. Dysregulation of hydrogen sulphide metabolism impairs oviductal transport of embryos. *Nat Commun.* 2014 Jun 10;5:4107. doi: 10.1038/ncomms5107. PMID: 24914509.
107. O'Rourke B. Myocardial K_{ATP} channels in preconditioning. *Circ Res.* 2000 Nov 10;87(10):845-55.

108. Olson TM, Terzic A. Human K(ATP) channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Pflugers Arch.* 2010 Jul;460(2):295-306. doi: 10.1007/s00424-009-0771-y.
109. Ouwendijk RJT. Eicosanoids, endotoxins and liver disease. Thesis Rotterdam. Proefschrift ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde. 1985:203.
110. Palus K, Całka J, Jana B. Alterations in the relative abundance of the vasoactive intestinal peptide receptors (VPAC1 and VPAC2) and functions in uterine contractility during inflammation. *Anim Reprod Sci.* 2021 Feb;225:106680. doi: 10.1016/j.anireprosci.2020.106680.
111. Panfoli I, Ravera S, Podesta M, Cossu C, Santucci L, Bartolucci M, Bruschi M, Calzia D, Sabatini F, Bruschetti M, et al. Exosomes from human mesenchymal stem cells conduct aerobic metabolism in term and preterm newborn infants. *FASEB J.* 2016;30:1416–1424. doi: 10.1096/fj.15-279679.
112. Park BS, Lee JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp Mol Med.* 2013 Dec 6;45(12):e66. doi: 10.1038/emm.2013.97.
113. Patel P, Vatish M, Heptinstall J, Wang R, Carson RJ. The endogenous production of hydrogen sulphide in intrauterine tissues. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 Feb 6;7:10. doi: 10.1186/1477-7827-7-10. PMID: 19200371; PMCID: PMC2642832.
114. Philyppov IB, Golub AA, Boldyriev OI, Shtefan NL, Totska K, Voitychuk OI, Shuba YM. Myorelaxant action of fluorine-containing pinacidil analog, floccalin, in bladder smooth muscle is mediated by inhibition of L-type calcium channels rather than activation of KATP channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016 Jun;389(6):585-92. doi: 10.1007/s00210-016-1228-4.
115. Pilsova A, Pilsova Z, Klusackova B, Zelenkova N, Chmelikova E, Postlerova P, Sedmikova M. Hydrogen sulfide and its role in female reproduction. *Front Vet Sci.* 2024 Jun 12;11:1378435. doi: 10.3389/fvets.2024.1378435.
116. Porta M, Boening A, Tiemann J, Zack A, Patel A, Sondgeroth K. The

- Contractile Response to Oxytocin in Non-pregnant Rat Uteri Is Modified After the First Pregnancy. *Reprod Sci.* 2023 Jul;30(7):2152-2165. doi: 10.1007/s43032-023-01163-6.
117. Pourová J, Dias P, Pour M, Mladěnka P. The machinery of healthy vasodilatation: an overview. *Pflugers Arch.* 2025 Sep;477(9):1135-1162. doi: 10.1007/s00424-025-03096-2. Epub 2025 Jun 6. Erratum in: *Pflugers Arch.* 2025 Sep;477(9):1225. doi: 10.1007/s00424-025-03102-7.
118. Predmore BL, Julian D, Cardounel AJ, Predmore B. L. Hydrogen sulfide increases nitric oxide production from endothelial cells by an akt-dependent mechanism. *Front Physiol.* 2011;2:104.
119. Purandare N, Kunji Y, Xi Y, Romero R, Gomez-Lopez N, Fribley A, Grossman LI, Aras S. Lipopolysaccharide induces placental mitochondrial dysfunction in murine and human systems by reducing MNRR1 levels via a TLR4-independent pathway. *iScience.* 2022 Oct 12;25(11):105342. doi: 10.1016/j.isci.2022.105342. PMID: 36339251; PMCID: PMC9633742.
120. Purandare N, Somayajulu M, Huttemann M, Grossman LI, Aras S. The cellular stress proteins CHCHD10 and MNRR1 (CHCHD2): partners in mitochondrial and nuclear function and dysfunction. *J. Biol. Chem.* 2018;293:6517–6529. doi: 10.1074/jbc.RA117.001073.
121. Putney JW. Forms and functions of store-operated calcium entry mediators. STIM and Orai. *Adv Biol Regul.* 2018;68:88-96. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
122. Qin Y, Qian C, Li W, Wang Q, Sheng Q, Chen Z, Zhang W, Li W, Ge G, Yan Z, Geng D. Oxidative Stress: Molecular Mechanisms, Diseases, and Therapeutic Targets. *MedComm (2020).* 2026 Jan 29;7(2):e70600. doi: 10.1002/mco2.70600. PMID: 41624249; PMCID: PMC12856066.
123. Reddy VP. Oxidative Stress in Health and Disease. *Biomedicines.* 2023 Oct 29;11(11):2925. doi: 10.3390/biomedicines11112925. PMID: 38001926; PMCID: PMC10669448.

124. Roberts VH, Smith J, McLea SA, Heizer AB, Richardson JL, Myatt L. Effect of increasing maternal body mass index on oxidative and nitrate stress in the human placenta. *Placenta*. 2009;30:169–175. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.019.
125. 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. doi: 10.1016/s0002-9378(03)00949-9
126. Shan H, Xu M, Ni J, Zhou L, Xue M, Xue J, Yuan X, Tao L, Zhang M, Zhang H. Hydrogen Sulfide Promotes Functional Endometrium Recovery via Regulating Pyroptosis in Severe Endometrial Injury: A Prospective Laboratory Based Randomized Control Trial. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2025, 52(1), 26554. <https://doi.org/10.31083/CEOG26554>
127. Sheibani L, Lechuga TJ, Zhang H, Hameed A, Wing DA, Kumar S, Rosenfeld CR, Chen DB. Augmented H₂S production via cystathionine-beta-synthase upregulation plays a role in pregnancy-associated uterine vasodilation. *Biol Reprod*. 2017 Mar 1;96(3):664-672. doi: 10.1095/biolreprod.116.143834. PMID: 28339573; PMCID: PMC6366540.
128. Shepel E, Grushka N, Makogon N, Sribna V, Pavlovyh 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):1146-1149. doi: 10.1016/j.pharep.2018.06.005.
129. Shibasaki T. Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart. *J Physiol*. 1987 Jun;387:227-50. doi: 10.1113/jphysiol.1987.sp016571. PMID: 2443680; PMCID: PMC1192502.
130. Shuba M. Mechanism of action of catecholamines and histamine on smooth muscle cells of guinea-pig ureter. *J Physiol*. 1975 Feb;245(2):88P-89P. PMID: 1142209.
131. Shuba MF, Melenevs'ka NV, Filippov IB, Miroshnychenko MS. Molecular mechanisms of receptor-dependent signaling in the cells of the longitudinal and

- circular intestinal smooth muscles. *Ukr Biokhim Zh.* 2006 Nov-Dec;78(6):15-21. PMID: 17494314.
132. Shuba MF, Vladimirova IA. Effect of apamin on the electrical responses of smooth muscle to adenosine 5'-triphosphate and to non-adrenergic, non-cholinergic nerve stimulation. *Neuroscience.* 1980;5(5):853-9. doi: 10.1016/0306-4522(80)90154-2.
133. 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.
134. Somlyo AP, Somlyo AV. From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta Physiol Scand.* 1998;164(4):437-48. doi: 10.1046/j.1365-201X.1998.00454.x
135. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature.* 1994;372(6503):231-6. doi: 10.1038/372231a0.
136. Steffens F, Zhou XB, Sausbier U, Sailer C, Motejlek K, Ruth P, Olcese J, Korth M, Wieland T. Melatonin receptor signaling in pregnant and nonpregnant rat uterine myocytes as probed by large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel activity. *Mol Endocrinol.* 2003 Oct;17(10):2103-15. doi: 10.1210/me.2003-0047.
137. Storey NM, Stratton RC, Rainbow RD, Standen NB, Lodwick D. Kir6.2 limits Ca^{2+} overload and mitochondrial oscillations of ventricular myocytes in response to metabolic stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Nov 15;305(10):H1508-18.
138. 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.
139. Strutynska N, Strutynskyi R, Mys L, Luchkova A, Korkach Y, Goshovska

- Y, Chorna S, Sagach V. Exercise restores endogenous H₂S synthesis and mitochondrial function in the heart of old rats. *Eur J Clin Invest*. 2022 Dec;52(12):e13829. doi: 10.1111/eci.13829.
140. Strutynska NA. Modulation of expression of mitochondrial permeability transition pore components and ATP-sensitive potassium channels in the heart of old rats during exercise training. *Fiziol Zh*. 2025; 71(6): 103-111. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz71.06.103>
141. Strutynskyi R, Strutynska N, Mys L, Goshovska Y, Korkach Y, Fedichkina R, Okhai I, Strutynskyi 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. doi: 10.1155/2023/3562847.
142. 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(a) Jan-Dec; 28: 10742484231213175. doi: 10.1177/10742484231213175
143. Strutynskyi 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. doi: <https://doi.org/10.15407/fz58.01.013>
144. Strutynskyi RB, Neshcheret OP, Tumanovs'ka LV, Rovenets' RA, Moïbenko OO. Cardioprotective effects of flokalin in experiments *in vivo*: influence on hemodynamic and myocardial lesions in ischemia-reperfusion. *Fiziol Zh*. 2009 (6);55(5):9-16. doi: <https://doi.org/10.15407/fz55.05>
145. Strutynskyi RB. Protective properties of opening ATP-sensitive potassium channels. *Fiziol Zh*. 2019;65(3):73-85. doi: <https://doi.org/10.15407/fz65.03.073>
146. Sun S, Zhang H, Xue B, Wu Y, Wang J, Yin Z, Luo L. Protective effect of

- glutathione against lipopolysaccharide-induced inflammation and mortality in rats. *Inflamm Res*. 2006 Nov;55(11):504-10. doi: 10.1007/s00011-006-6037-7.
147. Sun X, Mao C, Xie Y, Zhong Q, Zhang R, Jiang D, Song Y. Therapeutic Potential of Hydrogen Sulfide in Reproductive System Disorders. *Biomolecules*. 2024 Apr 30;14(5):540. doi: 10.3390/biom14050540.
148. Szabo C. Hydrogen sulfide, an enhancer of vascular nitric oxide signaling: mechanisms and implications. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;312(1):C3-C15.
149. Szczepanska-Sadowska E, Wsol A, Cudnoch-Jedrzejewska A, Żera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 24;22(21):11465. doi: 10.3390/ijms222111465.
150. Tabb T, Thilander G, Grover A, Hertzberg E, Garfield R. An immunochemical and immunocytologic study of the increase in myometrial gap junctions (and connexin 43) in rats and humans during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Aug;167(2):559-67. doi: 10.1016/s0002-9378(11)91453-7.
151. Terzidou V, Blanks AM, Kim SH, Thornton S, Bennett PR. Labor and inflammation increase the expression of oxytocin receptor in human amnion. *Biol Reprod*. 2011 Mar;84(3):546-52. doi: 10.1095/biolreprod.110.086785.
152. Teshima Y, Akao M, Li RA, Chong TH, Baumgartner WA, Johnston MV, Marbán E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel activation protects cerebellar granule neurons from apoptosis induced by oxidative stress. *Stroke*. 2003 Jul;34(7):1796-802.
153. Tomasi ML, Ryoo M, Yang H, Iglesias Ara A, Ko KS, Lu SC. Molecular mechanisms of lipopolysaccharide-mediated inhibition of glutathione synthesis in mice. *Free Radic Biol Med*. 2014 Mar;68:148-58. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.018.
154. Tsymbalyuk O, Veklich T, Maliuk O, Cherenok S, Kalchenko V, Kosterin S. Kinetic regularities of thiacalix[4]arene c-1193 action on Na⁺, K⁺-ATPase

- activity of the plasma membrane and contractile activity of the myometrium. *Studia Biologica*. 2025; 19 (1); 15-34. <http://dx.doi.org/10.30970/sbi.1901.816>.
155. Tsymbalyuk O, Veklich T, Rodik R, Karakhim S, Vyshnevskiy S, Kalchenko V, Kosterin S. Thapsigargin-resistant thiacalix[4]arene C-1087-sensitive component of the contractile activity in rat myometrium reflects the functioning of plasma membrane calcium pump. *Studia Biologica*. 2023; 17(3): 3–22. <https://doi.org/10.30970/sbi.1703.725>
156. Tsymbalyuk O, Veklich T, Rodik R, Kosterin S. Calix[4]arene C-956 as a selective inhibitor of Ca²⁺-pump of the plasma membrane and a modulator of the contractile function in the myometrium. *Studia Biologica*. 2024 (6): 18(3): 3–24. <https://doi.org/10.30970/sbi.1803.789>
157. Tsymbalyuk O, Veklich T, Rodik R, Maliuk O, Karakhim S, Kalchenko V, Kosterin S. Modulation of myometrium contractive activity and intracellular Ca²⁺ homeostasis by – calix[4]arene C-1130 – selective inhibitor of the sodium pump. *Series on Biomechanics*. 2024 (a); 38(1): 71–89. <https://doi.org/10.7546/SB.08.01.2024>
158. Tsymbalyuk OV, Vadzyuk OB. Involvement of KATP-channels of plasma and mitochondrial membranes in maintaining the contractive function of myometrium of non-pregnant rat uterus. *Studia Biologica*, 2020: 14(2); 3–16. DOI: <https://doi.org/10.30970/sbi.1402.622>.
159. Uvnäs-Moberg K. The physiology and pharmacology of oxytocin in labor and in the peripartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Mar;230(3S):S740-S758. doi: 10.1016/j.ajog.2023.04.011.
160. Vandenberg JI, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP. hERG K(+) channels: structure, function, and clinical significance. *Physiol Rev*. 2012 Jul;92(3):1393-478. doi: 10.1152/physrev.00036.2011.
161. Vardar Acar N, Özgül RK. The bridge between cell survival and cell death: reactive oxygen species-mediated cellular stress. *EXCLI J*. 2023 Jun 22;22:520-555. doi: 10.17179/excli2023-6221.
162. 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.
163. Veklich TO, Mazur IuIu, Kosterin SO. Mg²⁺, ATP-dependent plasma membrane calcium pump of smooth muscle cells. I. Structural organization and properties. *Ukr Biochem J.* 2015(a) Jan-Feb;87(1):5-20. PMID: 26036127.
164. Veklich TO, Mazur IuIu, Kosterin SO. Mg²⁺,ATP-dependent plasma membrane calcium pump of smooth muscle cells. II. Regulation of activity. *Ukr Biochem J.* 2015(6) Mar-Apr;87(2):5-25. PMID: 26255336.
165. Veklich TO, Rodik RV, Tsymbalyuk OV, Shkrabak OV, Maliuk OV, Karakhim SO, Vyshnevskyi SH, Kalchenko VI, Kosterin SO. Thiocalix[4]arene C-1087 is the selective inhibitor of the calcium pump of smooth muscle cells plasma membrane. *Ukr Biochem J.* 2023 (a); 95(6): 5–20. <https://doi.org/10.15407/ubj95.06.005>
166. Veklich TO, Tsymbalyuk OV, Shkrabak OA, Karakhim SO, Selihova AI, Kalchenko VI, Kosterin SO. A new affine inhibitor of sodium pump thiocalix[4]arene C-1193 increases the intracellular concentration of Ca ions and modifies myometrium contractility. *Ukr Biochem J.* 2023 (6); 95 (5): 5-21. <https://doi.org/10.15407/ubj95.05.005>
167. 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):701-11. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01072.x
168. Wang K, Ahmad S, Cai M, Rennie J, Fujisawa T, Crispi F, Baily J, Miller MR, Cudmore M, Hadoke PW, Wang R, Gratacós E, Buhimschi IA, Buhimschi CS, Ahmed A. Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine γ -lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia. *Circulation.* 2013 Jun 25;127(25):2514-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001631.
169. Wang L, Ahn YJ, Asmis R. Sexual dimorphism in glutathione metabolism

- and glutathione-dependent responses. *Redox Biol.* 2020; 31, 101410.<http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2019.101410>
170. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev.* 2012; 92(2): 791-896.
171. Wang Y, Ashraf M. Role of protein kinase C in mitochondrial K_{ATP} channel-mediated protection against Ca^{2+} overload injury in rat myocardium *Circ Res.* 1999 May 28;84(10):1156-65.
172. Wang Y, Bucher M, Myatt L. Use of glucose, glutamine and fatty acids for trophoblast respiration in lean, obese and gestational diabetic women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019 doi: 10.1210/jc.2019-00166.
173. Wickenden AD. Potassium channels as anti-epileptic drug targets. *Neuropharmacology.* 2002 Dec;43(7):1055-60.
174. 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):172-182. doi: 10.1111/rda.13862.
175. Wójcik P, Gęgotek A, Źarković N, Skrzydlewska E. Oxidative Stress and Lipid Mediators Modulate Immune Cell Functions in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 13;22(2):723. doi: 10.3390/ijms22020723.
176. 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.
177. Xia Y, Wang Y, Chen K, Zhang M, Jiang Q, Xu T. Quercetin attenuated necroptosis and apoptosis caused by LPS-induced mitochondrial function dysfunction through the METTL3-mediated PTEN m⁶A methylation/PI3K/AKT signaling in broiler livers. *Phytomedicine.* 2025 Apr;139:156551. doi: 10.1016/j.phymed.2025.156551. Epub 2025 Feb 21. PMID: 40020631.
178. Xie YH, Zhang N, Li LF, Zhang QZ, Xie LJ, Jiang H, Li LP, Hao N, Zhang JX. Hydrogen sulfide reduces regional myocardial ischemia injury through

- protection of mitochondrial function. *Mol Med Rep.* 2014 Oct;10(4):1907-14. doi: 10.3892/mmr.2014.2391.
179. 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):535-543. doi: 10.1530/REP-16-0549.
180. 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.
181. 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. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115244
182. Yoshikawa T, You F. Oxidative Stress and Bio-Regulation. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 15;25(6):3360. doi: 10.3390/ijms25063360. PMID: 38542335.
183. 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):535-543. doi: 10.1530/REP-16-0549.
184. Yuan L, Liu S, Bai X, Gao Y, Liu G, Wang X, Liu D, Li T, Hao A, Wang Z. Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice. *J Neuroinflammation.* 2016 Apr 13;13(1):77. doi: 10.1186/s12974-016-0541-7.
185. Yuan W, López Bernal A. Cyclic AMP signalling pathways in the regulation of uterine relaxation. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007 Jun 1;7 Suppl 1(Suppl 1):S10. doi: 10.1186/1471-2393-7-S1-S10.
186. Yulia A, Johnson MR. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. *Minerva Ginecol.* 2014 Jun;66(3):267-80.
187. Yung HW, Colleoni F, Dommett E, Cindrova-Davies T, Kingdom J, Murray AJ, Burton GJ. Noncanonical mitochondrial unfolded protein response impairs

- placental oxidative phosphorylation in early-onset preeclampsia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019;116:18109–18118. doi: 10.1073/pnas.1907548116.
188. 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):120-130. doi: 10.1159/000536055.
189. Zhang H, Liu H, Zhou L, Yuen J, Forman HJ. Temporal changes in glutathione biosynthesis during the lipopolysaccharide-induced inflammatory response of THP-1 macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2017 Dec;113:304-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.010.
190. Zheng Y, Sun J, Luo Z, Li Y, Huang Y. Emerging mechanisms of lipid peroxidation in regulated cell death and its physiological implications. *Cell Death Dis*. 2024 Nov 26;15(11):859. doi: 10.1038/s41419-024-07244-x.
191. Zhu XY, Gu H, Ni X. Hydrogen sulfide in the endocrine and reproductive systems. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Jan;4(1):75-82. doi: 10.1586/ecp.10.125.
192. Грушка НГ, Кондрацька ОА, Павлович СІ, Пількевич НО, Янчій РІ. Інгібування полі(АДФ-рибозо) полімерази сприяє зменшенню оксидативного стресу в печінці мишей за умов експериментальної ендотоксемії. *Патологія*. 2019 (б);16 (3(47)):323-327.
193. Грушка НГ, Павлович СІ, Кондрацька ОА, Пількевич НО, Янчій РІ. Протективна дія цитрату германію на функціональний стан імунокомпетентних клітин та активність нейтрофілів при запаленні, індукованому ліпополісахаридом. *Фізіол журн*. 2019 (а);65(6):43-50. DOI: doi.org/10.15407/fz65.06.043
194. Грушка НГ, Кондрацька ОА, Павлович СІ, Джуран БВ, Янчій РІ. Спосіб моделювання системної ендотоксемії у мишей лінії Альбіно. Патент України на корисну модель №139296. Зареєстровано у Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 26.12.2019, 2019 (в).

195. Кондрацька ОА, Грушка НГ, Павлович СІ, Стовбун ЮР, Плиська ОІ, Янчій РІ. Гліцирризинат амонію чинить протективний вплив на оогенез та послаблює генотоксичний стрес й загибель імунних клітин в умовах ендотоксемії, індукованої введенням ліпополісахариду. Експер та клініч. фізіол і біохім. 2020; 3/4 (91):5-11.
196. Павлович СІ, Грушка НГ, Кондрацька ОА, Красуцька НО, Антонюк ВМ, Мешко ВВ, Янчій РІ. Гістоструктурні зміни в імунокомпетентних органах, печінці та легенях за умов експериментальної ендотоксемії, індукованої ліпополісахаридом. Фізіол журн. 2024; 70(5):66-71. doi.org/10.15407/fz70.05
197. Струтинський ВР, Дячук ОІ, Янчій РІ. Вплив глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність і базальний тонус міометрія матки щурів за умов ендотоксемії. Фізіол журн. 2025(б); 71(2):77-83. doi: <https://doi.org/10.15407/fz71.02.077> .
198. Струтинський ВР, Дячук ОІ, Янчій РІ. Активація АТФ-чутливих калієвих каналів пригнічує надмірну окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів за умов ендотоксемії. Фізіол журн. 2025(а); 71(5):31-37. <https://doi.org/10.15407/fz71.05.031>
199. Струтинський ВР, Коркач ЮП, Мись ЛА, Янчій РІ.. Окисно-відновний баланс у матці та плазмі крові щурів при ендотоксемії та дії екзогенного глутатіону. Фізіол журн. 2026(а); 72(2):40-48. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz72.02.040> .
200. Струтинський ВР, Мись ЛА, Янчій РІ. Вплив глутатіону на регуляторні та захисні сигнальні шляхи при ендотоксемії у матці щурів. Фізіол журн. 2026(б); 72(1):53-60. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz72.01.053> .
201. Струтинський ВР, Янчій РІ. Вплив ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки щурів. Фізіол журн. 2025; 71(4):38-45. doi: <https://doi.org/10.15407/fz71.04.038> .

ДОДАТОК

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. **Струтинський ВР**, Дячук ОІ, Янчій РІ. Вплив глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність і базальний тонус міометрія матки щурів за умов ендотоксемії. *Фізіол журн.* 2025; 71(2):77-83. doi: <https://doi.org/10.15407/fz71.02.077> Q4, SCOPUS. *(Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку).*
2. **Струтинський ВР**, Янчій РІ. Вплив ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки щурів. *Фізіол журн.* 2025; 71(4):38-45. doi: <https://doi.org/10.15407/fz71.04.038> Q4, SCOPUS. *(Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку).*
3. **Струтинський ВР**, Дячук ОІ, Янчій РІ. Активація АТФ-чутливих калієвих каналів пригнічує надмірну окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів за умов ендотоксемії. *Фізіол журн.* 2025; 71(5):31-37. <https://doi.org/10.15407/fz71.05.031> Q4, SCOPUS. *(Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку).*
4. **Струтинський ВР**, Мись ЛА, Янчій РІ. Вплив глутатіону на регуляторні та захисні сигнальні шляхи при ендотоксемії у матці щурів. *Фізіол журн.* 2026; 72(1):53-60. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz72.01.053> Q4, SCOPUS. *(Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку).*
5. **Струтинський ВР**, Коркач ЮП, Мись ЛА, Янчій РІ.. Окисно-відновний баланс у матці та плазмі крові щурів при ендотоксемії та дії екзогенного

глутатіону. Фізіол журн. 2026; 72(2):40-48.
DOI: <https://doi.org/10.15407/fz72.02.040> Q4, SCOPUS. (Особистий внесок: проведення досліджень, обробка отриманих результатів та їх аналіз, підготовка матеріалів до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Струтинський В. Р., Янчій Р. І. Вплив ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки. Матеріали ІХ Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охорона здоров'я України», присвяченого 100-річчю української патологічної фізіології. Івано-Франківськ, 19–21 вересня 2024 р., 2024: 201–203.
7. Струтинський В. Р., Янчій Р. І. Вплив ліпополісахариду на спонтанну скоротливу активність ізольованих смужок матки. Матеріали науково-практичної конференції «XXIII читання ім. В.В. Підвисоцького», м. Одеса, 16-17 травня 2024 року.
8. Струтинський В. Р., Струтинський Р. Б., Янчій Р. І. Вплив активації K_{ATP} каналів на окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів із експериментальною ендотоксемією. Тези доповідей Міжнародної конференції з нейронаук та Наукових читань, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології «NeuroConference 2024», 19-21 листопада 2024 року на базі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Fiziol Zh. 2024; 70(5, Supl.): 104-105. Q4, SCOPUS
9. Струтинський В. Р., Янчій Р. І. Глутатіон попереджує ліпополісахаридіндуковане підвищення експресії окситоцинових

рецепторів та ефектів окситоцину на скоротливу функцію міометрія матки. XXIV–і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (15–16 травня 2025 року). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2025. – 220 с.

10. Струтинський В. Р., Дячук О. І., Мись Л. А., Янчій Р. І. Скоротлива активність міометрія матки щурів за умов ендотоксемії модулюється експресією окситоцинових рецепторів та АТФ-чутливими калієвими каналами. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «БАБЕНКІВСЬКІ ЧИТАННЯ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ТЕРАПІЇ», присвяченої пам'яті академіка Георгія Овксентійовича Бабенка, 80-річчю Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, 30–31 жовтня 2025: 167–168.

Відомості про апробацію результатів дисертації:

1. Струтинський В. Р., Янчій Р. І. ІХ Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охорона здоров'я України», присвячений 100-річчю української патологічної фізіології. Івано-Франківськ, 19–21 вересня 2024 року, доповідь.
2. Струтинський В. Р., Янчій Р. І. Науково-практична конференція «XXIII читання ім. В.В. Підвисоцького», м. Одеса, 16-17 травня 2024 року, доповідь.
3. Струтинський В. Р., Струтинський Р. Б., Янчій Р. І. Міжнародна конференція з нейронаук та Наукових читань, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології «NeuroConference 2024», 19-21 листопада 2024 року на базі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, тези доповідей.

4. Струтинський В. Р., Янчій Р. І. Науково-практична конференція XXIV–і читання В. В. Підвисоцького, Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 15–16 травня 2025 року, доповідь.
5. Струтинський В. Р., Дячук О. І., Мись Л. А., Янчій Р. І. Науково-практична конференція з міжнародною участю «БАБЕНКІВСЬКІ ЧИТАННЯ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ТЕРАПІЇ», присвяченої пам'яті академіка Георгія Овксентійовича Бабенка, 80-річчю Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, 30–31 жовтня 2025 року, доповідь.
6. Струтинський В. Р. Результати дисертаційної роботи були представлені на загальному семінарі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за участі членів Ученої ради Інституту, Київ, 2 квітня 2025 року, доповідь.