

DOI: 10.32999/ksu2524-0838/2021-31-1

УДК 612.173:612.174

Бесчасний С.П., Гасюк О.М.

## БЛОКАТОРИ АКВАПОРИНОВИХ КАНАЛІВ ТА МОНООКСИД ВУГЛЕЦЮ ВПЛИВАЮТЬ НА МІОКАРД В УМОВАХ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

Херсонський державний університет, Херсон, Україна  
e-mail: beschasnyis@gmail.com

Функціонування серцево-судинної системи забезпечується роботою йонних та аквапоринових каналів. Порушення у їх роботі завдають шкоди усьому організму, знижуючи працездатність та якість життя. Основним чинником ушкоджувального впливу у серцево-судинній системі є ішемія. Реперфузія міокарду часто супроводжується негативними процесами: розвивається інтерстеціальний та клітинний набряк. Переважна більшість транспорту води у тканинах серцево-судинної системи забезпечується спеціальними каналами - аквапоринами, які також транспортують гліцерин, сечовину та аміак. Можливість регульованого впливу на ці канали є важливою мішенню для розробки терапевтичних засобів, які б стримували ішемічно-реперфузійне ушкодження. В якості блокаторів аквапоринових каналів особливої уваги заслуговують монооксид вуглецю та антиконвульсанти (ламотриджин та вальпроати).

Дослідження проведені на лабораторних мишах, які було розділено на 5 груп. Перша група – контрольна, мишам другої – четвертої груп через зонд вводили, відповідно, фенітоїн, ламотриджин, топірамаат. У п'ятій групі через ізольоване серце під час перфузії пропускали перфузійний розчин, який протягом 30 хв насичували CO. Для дослідження коронарного потоку, метаболічних змін та окремих показників електричної активності використовували методику ретроградної перфузії ізольованого серця, на якому моделювали ішемію та реперфузію. Виявилось, що фенітоїн, ламотриджин та CO мали вазодилатаційні властивості, проте топірамаат мав вазоконстрикторний вплив. Ламотриджин знижував поглинання глюкози у період перфузії, фенітоїн та топірамаат – наприкінці реперфузії, CO – у період реперфузії. Депонування Ca<sup>2+</sup> встановлене у групі, яка отримувала фенітоїн. У групах із ламотриджином та топірамаатом депонування спостерігалось на початку реперфузії. Використання перфузійного розчину із CO призводило до накопичення Ca<sup>2+</sup> лише наприкінці реперфузії. Підвищена продукція креатиніну спостерігалась лише у групах, що отримували фенітоїн та топірамаат. Рівень аспаратамінотрансферази збільшувався лише у групі із ламотриджином у період перед ішемією. Антиконвульсанти та CO під час перфузії знижували амплітуду зубця R, під час ішемії навпаки – відбувалося посилення вольтажу. Вкорочення інтервалу R-R встановлено лише у групі із фенітоїном. Ламотриджин та топірамаат подовжували інтервал R-R, CO вкорочував його під час реперфузії. Тож, вплив на аквапоринові канали призводив до змін коронарного потоку, засвоєння глюкози та депонування кальцію міокардом, також знижувався ступінь ураження міокарду в умовах ішемії-реперфузії.

**Ключові слова:** аквапорини, вальпроати, газотрансміттер, міокард, перфузія серця.

Beschasnyi S.P., Hasiuk O.M.

**BLOCKERS OF AQUAPORIN CHANNELS AND CARBON MONOXIDE INFLUENCE THE MYOCARDIUM IN CONDITIONS OF ISCHEMIA-REPERFUSION**

*Functioning of the cardiovascular system is provided by ion and aquaporin channels. Their disfunction cause damage to the whole body, reducing working efficiency and quality of life. Ischemia is the main factor affecting damage to the cardiovascular system. Myocardial reperfusion is often accompanied by negative processes, interstitial and cellular edema occurs. Water transport in the tissues of the cardiovascular system is provided by special channels called aquaporins. They also transport glycerol, urea and ammonia. The possibility of controlled exposure to these channels is an important target for the development of drugs that reduce ischemia-reperfusion injury. Carbon monoxide and anticonvulsants (lamotrigine and valproates) deserve special attention as blockers of aquaporin channels.*

*The studies were performed on laboratory mice, which were divided into 5 groups. The first group was control; mice of the second-fourth groups were injected through a probe with phenytoin, lamotrigine, and topiramate, respectively. In the fifth group, a perfusion solution was passed through the isolated heart during perfusion, which was saturated with CO for 30 min. To study coronary flow, metabolic changes and individual indicators of electrical activity, we used retrograde perfusion technique of isolated heart on which ischemia and reperfusion were simulated. Phenytoin, lamotrigine, and CO were found to have vasodilator properties, however topiramate had a vasoconstrictor effect. Lamotrigine reduced glucose absorption during perfusion, phenytoin and topiramate – at the end of reperfusion, and CO – during reperfusion. Ca<sup>2+</sup> depositing was found in the group that received phenytoin. In the group with lamotrigine and topiramate, the depositing was at the beginning of reperfusion. The use of perfusion solution with CO conditioned Ca<sup>2+</sup> accumulation only at the end of reperfusion. Increased creatinine production was observed only in the groups that received phenytoin and topiramate. Aspartate aminotransferase levels were increased only in the group with lamotrigine at the time before ischemia. Anticonvulsants and CO, during perfusion, decreased the amplitude of the R waveform, whereas during ischemia, on the contrary, there was an increase in voltage. R-R interval shortening occurred only in the group with phenytoin. Lamotrigine and topiramate lengthened the interval, CO shortened the interval during reperfusion. Thus, the effects on aquaporin channels led to changes in coronary flow, glucose metabolism, and myocardial calcium depositing, and also the extent of myocardial damage during ischemia-reperfusion was reduced.*

**Key words:** *aquaporins, valproates, gas-transmitter, myocardium, cardiac perfusion.*

Серцево-судинні захворювання традиційно посідають чільне місце серед загальної захворюваності населення. Більша частина серцево-судинних захворювань припадає на випадки гострого інфаркту міокарду. Лікування інфаркту полягає у відновленні кровотоку у ішемізованому міокарді та відповідній реперфузії [6]. У експериментальних дослідженнях на тваринних моделях було показано, що пошкоджуючий вплив чинить не тільки ішемія, а й реперфузія. Доведено, що реперфузія спричиняє депонування кальцію кардіоміоцитами, їхній набряк, розвиток оксидативного стресу, пошкодження мембрани мітохондрій та їхній некроз [5]. На сьогодні розробляються методи та лікарські засоби, які дозволять знизити ішемічно-реперфузійне пошкодження [1]. Зокрема, ішемічне посткондиціонування дозволяє зменшити розмір інфаркту, шляхом активації ендогенних механізмів клітинного захисту та залучення активації каскадів протеїнкіназ (MAP-кінази та протеїнкінази В та С).

Основним механізмом ішемічно-реперфузійного пошкодження є інтерстеціальний та клітинний набряк міокарда. Важливим є те, що у кардіоміоцитах третина транспорту води забезпечується спеціальними білковими каналами – аквапоринами [12]. Аквапорини (AQP) є групою невеликих білкових каналів плазматичної мембрани, які відповідають за двостороннє транспортування води та/або невеликих молекул інших сполук таких як гліцерин, сечовина

та аміак [10]. AQP являють собою потенційно важливий клас мішеней для розробки лікарських засобів [13]. Хоча на сьогодні має місце певний прогрес у дослідженні цих каналів, проте недостатньо досліджені їхні блокатори. Проблема у пошуку блокаторів аквапоринових каналів полягає у тому, що дуже складно оцінити проникність цих каналів, адже вони мають дуже вузьку пору [15].

На сьогодні відкрито понад 13 видів аквапоринів ссавців. Відомо, що в організмі людини та миші аквапорин-1 (Aqp-1) локалізований переважно у ендотелії судин серця, аквапорин-4 (Aqp-4) – на мембранах кардіоміоцитів, аквапорин-3 (Aqp-3) локалізований в ендотелії та кардіоміоцитах. Під дією ішемії відбувається посилення експресії Aqp-4 [13].

В якості блокаторів аквапоринових каналів особливої уваги заслуговують антиконвульсанти. Зокрема, до цієї групи належать ламотриджин та вальпроати. Дія вальпроатів направлена на зміну рівня дофамінергічних та серотонінергічних нейротрансмітерів, вони є антагоністами глутаматних NMDA-рецепторів, спричиняють експресію та деградацію  $\gamma$ -аміномасляної кислоти. Вальпроати є модуляторами системи внутрішньоклітинних вторинних месенджерів у нервових клітинах. Вплив ішемії або нейротравми знижує ацетилювання гістонів та негістонових білків внаслідок активації гістондеацетилази з відповідним порушенням білкового синтезу та подальшого апоптозу. Оскільки похідні вальпроєвої кислоти у збільшених дозах є інгібіторами гістонацетилази, їх використовують у експериментальних цілях як нейропротектори. Ця властивість обумовлює відновлення клітинного метаболізму, виживання клітин, знижує некроз та апоптоз у випадках нейротравми [3, 11]. Ламотриджин (ЛТ) здатен діяти на пресинаптичні потенціалзалежні натрієві канали та пригнічує патологічне вивільнення глутамату, блокує потенціалзалежні кальцієві канали гіпокампу, інгібує моноамінооксидазу, пригнічує зворотне захоплення серотоніну. Разом з тим, ЛТ впливає на метаболізм глюкози, в окремих ділянках головного мозку, зокрема у паралімбічній ділянці, діє на мозковий кровообіг. Посилення ним продукції  $\gamma$ -аміномасляної кислоти відбувається за рахунок інгібування глутамату та аспартату, чим і обумовлена протисудомна властивість. Попередні дослідження впливу СО на серцевий м'яз вказують, що цей газотрансмітер здатен зв'язуватися із аквапориновими каналами кардіоміоцитів і тим самим впливати на метаболізм серця [2]. Таким чином, антиконвульсанти та монооксид вуглецю є перспективними модуляторами аквапоринових каналів, кількість яких у серцево-судинній системі є чималою.

**Мета роботи** полягає у вивченні впливу антиконвульсантів та монооксиду вуглецю на метаболізм ізольованого серця під час ішемії-реперфузії ізольованого серця.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експеримент проводили на мишах-самцях, що були розділені на 5 груп по 10 тварин у кожній. Перша група належала до контролю. Тваринам другої групи вводили фенітоїн у концентрації 1,4 мг/кг. Третя група отримувала ламотриджин у концентрації 0,3 мг/кг. Четверта – топірамат у концентрації 0,3 мг/кг. Блокатори аквапоринів вводили через зонд. У п'ятій групі через ізольоване серце під час перфузії пропускали перфузійний розчин, який протягом 30 хв насичували СО. Після наркотизування уретаном здійснювали ретроградну перфузію коронарних судин ізольованого серця мишей в умовах постійного тиску ( $70 \pm 2$  мм рт. ст.) теплим ( $+37^\circ\text{C}$ ) перфузійним розчином Кребса-Хензелейта для теплокровних (рН 7,2–7,4), який постійно насичували вуглецем (95%  $\text{O}_2$  і 5%  $\text{CO}_2$ ). Періоди перфузії, ішемії та реперфузії тривали по 30 хв.

Вимірювання показників виконували після стабілізації роботи серця протягом 30 хв. Під час перфузії знімали електрограму серця електрокардіографом «МІДАС 6/12MINI» у II відведенні. Визначали об'ємну швидкість (ОШ) коронарного потоку (у мл за 1 хв) [6]. У відтікаючому від серця розчині визначали вміст глюкози, кальцію, креатиніну та аспартатамінотрансферази (реагенти НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). Для визначення ступеню ішемічного ушкодження, серця після реперфузії заморожували та нарізали кільцями

товщиною 1,5–2 мм і фарбували 2,3,5-трифенілтетразолієм хлористим. Площу некротичних ділянок вимірювали за допомогою програми ImageJ та виражали у відсотках до загальної площі зрізу. Використовували ламотриджин та вальпроати виробництва «Sigma-Aldrich» (США).

Статистичний аналіз результатів проводили із використанням програми Statistica 10. Достовірність відмінностей визначали за критерієм Мана–Уїтні та Вілкоксона. Зміни вважалися вірогідними при  $P < 0,05$ . Дослідження проводили із дотриманням Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту про захист тварин, що використовуються для наукових цілей та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У зв'язку з тим, що ламотриджин та похідні вальпроєвої кислоти володіють антигіпоксичними та антиішемічними властивостями вони, скоріш за все, мають впливати на тонус коронарних судин в умовах ішемії-реперфузії. Як відомо, гіпоксія міокарду завжди супроводжується зниженням функції серця, спостерігається зниження скорочуваності, систолічна та діастолічна дисфункція міокарду, незворотне ушкодження кардіоміоцитів [6]. Окрім антиконвульсантів, значний вплив на показники метаболізму серця має чинити  $CO_2$ , який володіє здатністю зв'язуватися із гем-вмісними білками (зокрема білками мембранних каналів) [9]. Порівняння показників ОШ продемонструвало вплив антиконвульсантів та  $CO_2$  на цей процес (рис. 1).

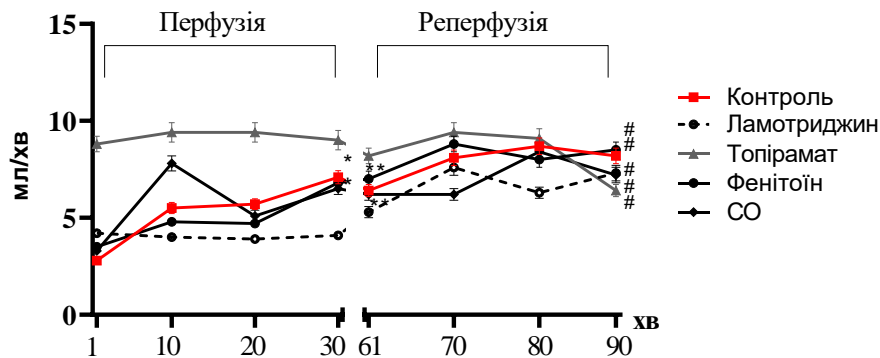
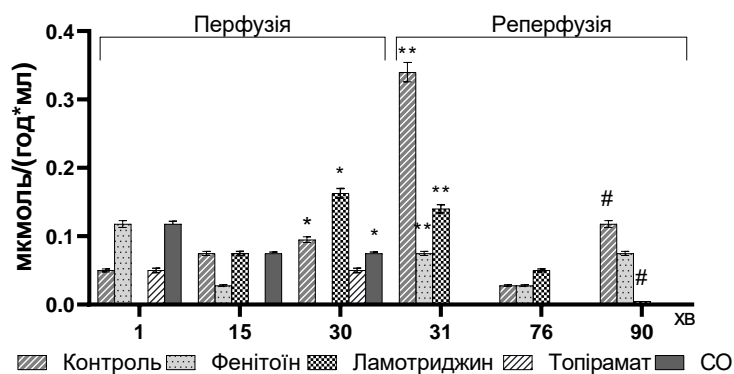
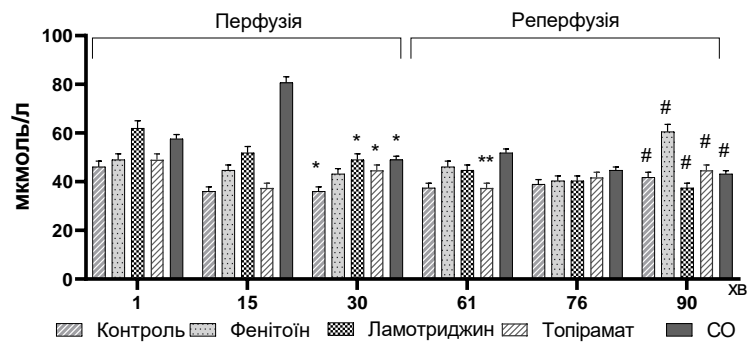
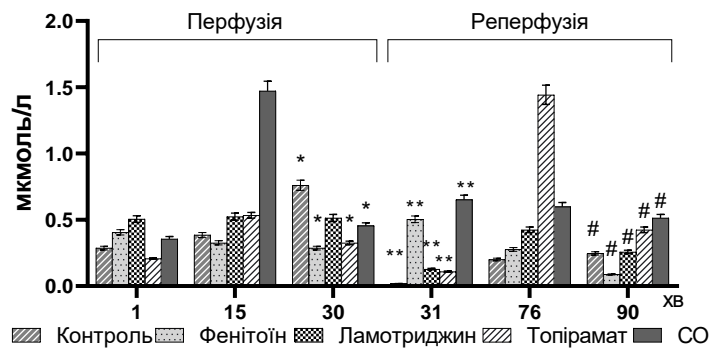
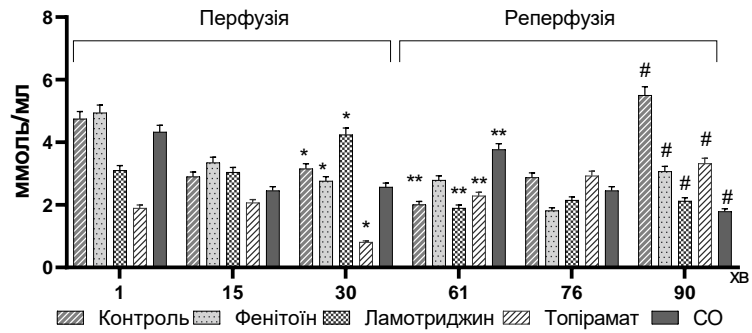


Рис. 1. Показники об'ємної швидкості кровотоку ізолюваного серця в умовах дії антиконвульсантів та монооксиду карбону

У контролі перед ішемією встановлено збільшення ОШ у 2,5 рази, у період після ішемії достовірних змін не зафіксовано, проте наприкінці реперфузії відбувалося достовірне збільшення ОШ у порівнянні із вихідним значенням, встановленим на початку реперфузії. У групі, яка отримувала фенітоїн, спостерігалася тенденція подібна до контролю. ОШ достовірно збільшилася перед ішемією (у 1,9 рази) та наприкінці реперфузії. У групі із ламотриджином ОШ збільшилася на початку реперфузії та поступово збільшувалася до кінця реперфузії (у 1,3 рази). На противагу попереднім препаратам, топірамат навпаки, знижував ОШ у період на початку та наприкінці реперфузії. Пропускання розчину із  $CO_2$  через ізолюване серце спричиняло достовірне збільшення ОШ під час перфузії (у 1,9 рази) та наприкінці реперфузії.

Особливості споживання глюкози у контрольній групі були наступними: споживання глюкози достовірно посилювалося у період перед ішемією, на початку реперфузії та знижувалося наприкінці реперфузії (рис. 2-А). Фенітоїн істотно посилював споживання міокардом глюкози (у 1,7 рази) перед ішемією та спричиняв зниження її споживання наприкінці реперфузії. Ламотриджин перед ішемією достовірно знижував споживання глюкози (у 1,4 рази).



**Рис. 2.** Динаміка змін біохімічних показників у перфузійному розчині, який витікав з ізольованого серця, під впливом досліджуваних сполук (А – вміст глюкози; Б – вміст  $Ca^{2+}$ ; В – вміст креатиніну; Г – вміст АсАт)

**Примітки:** \*P < 0,05 порівняно зі значеннями на початку перфузії; \*\*P < 0,05 порівняно зі значеннями перед ішемією; #P < 0,05 порівняно зі значеннями на початку реперфузії



Проте на початку реперфузії істотно збільшувалося її споживання (у 2,2 рази) у порівнянні із показниками перед ішемією. Наприкінці реперфузії поглинання глюкози знизилося подібно до групи із фенітоїном. У групі із топірамом на початку реперфузії споживання міокардом глюкози знижувалося у 2,8 рази, зниження споживання глюкози тривало і наприкінці реперфузії (у 1,5 рази). Перфузійний розчин із СО на початку реперфузії посилював споживання аналогічно до контрольної групи. У період на початку реперфузії зниження сягало половини величини показників. Проте, наприкінці реперфузії спостерігалось посилення засвоєння глюкози.

Стосовно поглинання кальцію, то динаміка його вмісту у досліджуваних групах дещо відрізнялася (див рис. 2-Б). У контрольній групі перед ішемією спостерігалось достовірне вивільнення  $Ca^{2+}$  у перфузійний розчин. Депонування  $Ca^{2+}$  спостерігалось на початку реперфузії, але наприкінці реперфузії знову відбувалося його вивільнення. У групі, якій вводили фенітоїн, спостерігалось достовірне вивільнення  $Ca^{2+}$  на початку реперфузії. Наприкінці реперфузії зафіксовано депонування кальцію. Ламотриджин на початку реперфузії спричиняв поглинання  $Ca^{2+}$  міокардом ізольованого серця, проте, наприкінці реперфузії спостерігався вихід  $Ca^{2+}$  до перфузійного розчину (збільшення у 2 рази). Група, яка отримувала топірамат, продемонструвала вивільнення  $Ca^{2+}$  до перфузійного розчину перед ішемією (у 1,6 рази). На початку реперфузії відбувалося депонування кальцію (у 2,9 рази), наприкінці – знову вихід до перфузійного розчину (у 3,9 рази). Розчин із СО призводив до виходу  $Ca^{2+}$  з міокарду перед ішемією та на початку реперфузії. Наприкінці реперфузії відбувалося депонування кальцію у міокарді.

Вивільнення креатиніну у контрольній групі збільшилося лише наприкінці реперфузії (див. рис 2-В). Аналогічна ситуація спостерігалася і у групі, яка отримувала фенітоїн. Топірамат спричиняв посилення екскреції креатиніну лише наприкінці реперфузії. У випадку пропускання перфузійного розчину із СО, збільшення екскреції креатиніну не відбувалося ні перед ішемією, ні на початку та наприкінці реперфузії.

Вивільнення АсАт з ізольованого серця до перфузійного розчину було найбільшим у контрольній групі. Підвищення рівня АсАт у перфузійному розчині спостерігалось перед ішемією та на початку реперфузії. Наприкінці реперфузії рівень АсАт знижувався. У групі із фенітоїном рівень АсАт підвищився лише на початку реперфузії. Підвищення рівня АсАт було встановлено у групі, яка отримувала ламотриджин перед ішемією. На початку та наприкінці реперфузії її рівень знижувався. У випадку пропускання перфузійного розчину із розчиненням СО вміст АсАт знижувався перед ішемією. Під час реперфузії достовірних змін не встановлено.

Показники електрокардіограми під впливом досліджуваних сполук також відрізнялися (таблиця). Амплітуда зубця R у контрольній групі змінювалася наступним чином: перед ішемією вольтаж збільшився у 4,9 рази, на початку реперфузії відбулося зниження майже у половину, проте наприкінці реперфузії відбулося його посилення. У групі, що отримувала фенітоїн перед ішемією вольтаж знизився у 2 рази, зниження продовжувалося і у період ішемії. На початку реперфузії відбулося достовірне підвищення амплітуди, проте наприкінці – знову зниження. У групі із ламотриджином перед ішемією амплітуда мала тенденцію до зниження. Проте, на початку ішемії та у період початку реперфузії амплітуда зубця R достовірно збільшилася. Наприкінці реперфузії зафіксовано його зниження. Топірамат також спричиняв зниження вольтажу перед ішемією та його підвищення під час ішемії та на початку реперфузії. СО у перфузійному розчині перед ішемією та у період ішемії також знижував амплітуду зубця R. На початку та наприкінці реперфузії зафіксовано посилення вольтажу у 7 та 4 рази відповідно.

Досліджувані сполуки також впливали на тривалість інтервалу R-R. У контрольній групі було зафіксоване подовження інтервалу перед ішемією, на початку ж реперфузії спостерігалось його вкорочення та знову подовження наприкінці реперфузії. Фенітоїн призводив до вкорочення інтервалу у період ішемії та на початку реперфузії.

Таблиця

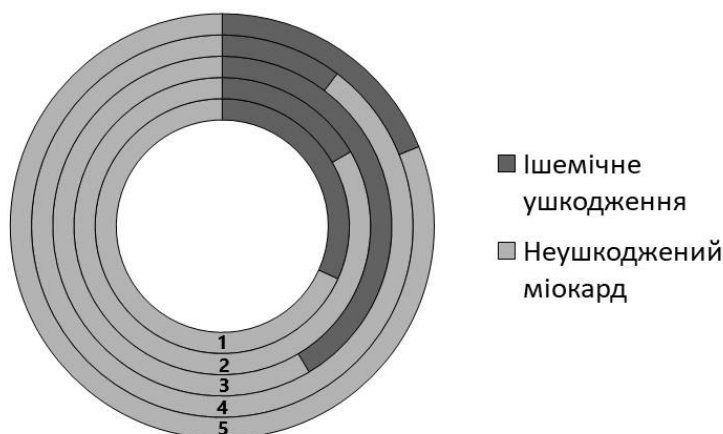
**Показники амплітуди зубця R (мВ) та інтервалу R-R (мс), m±M**

Група	1 хв	30 хв	Ішемія	61 хв	90 хв
<i>Амплітуда зубця R (мВ)</i>					
Контроль	0,140 ±0,010	0,69 ±0,007*	0,725±0,036	0,372±0,019***	0,636±0,032 <sup>#</sup>
Фенітоїн	0,960±0,048	0,455±0,023*	0,355±0,018**	0,495±0,025***	3,620±0,118 <sup>#</sup>
Ламотриджин	0,345±0,017	0,100±0,005*	0,175±0,009	1,04±0,052***	0,295±0,015 <sup>#</sup>
Топірамат	1,345±0,067	0,010±0,051*	0,240±0,012**	0,680±0,034***	0,630±0,032 <sup>#</sup>
СО	0,955±0,048	0,210±0,011*	0,088±0,004**	0,630±0,032***	2,760±0,138 <sup>#</sup>
<i>інтервал R-R (мс)</i>					
Контроль	1,830± 0,091	5,470± 0,274*	5,950± 0,297**	0,470± 0,024***	6,850± 0,343 <sup>#</sup>
Фенітоїн	6,087±0,301	6,061±0,301	5,120±0,263**	2,258±0,110***	2,891±0,141 <sup>#</sup>
Ламотриджин	0,958±0,051	2,507±0,131*	3,573±0,181**	1,523±0,083***	0,716±0,043 <sup>#</sup>
Топірамат	0,665±0,031	0,977±0,051	0,592±0,031**	0,644±0,031***	1,043±0,051 <sup>#</sup>
СО	0,940±0,047	0,930±0,046	5,200± 0,260**	1,020±0,051***	0,700±0,035 <sup>#</sup>

**Примітки:** \*P < 0,05 порівняно зі значеннями на початку перфузії; \*\*P < 0,05 порівняно зі значеннями перед ішемією; \*\*\* P < 0,05 порівняно зі значеннями під час ішемії; # P < 0,05 порівняно зі значеннями на початку реперфузії.

У групі, якій вводили ламотриджин, інтервал значно подовжувався у період перфузії (у 2,6 рази) та ішемії (1,4 рази). Під час реперфузії відбувалося вкорочення інтервалу (у 2- 2,4 рази). Топірамат також призводив до подовження R-R інтервалу у 1,5 рази, проте під час ішемії спостерігалось його вкорочення у 1,7 рази. Подовження у цьому випадку спостерігалось наприкінці реперфузії у 1,6 рази. Використання перфузійного розчину із СО спричиняло подовження інтервалу під час ішемії (у 6 разів), проте під час реперфузії відбувалося його вкорочення.

Неоднаковим виявився вплив цих препаратів на ступінь ішемічного пошкодження міокарду (рис. 3). У порівнянні із контролем, достовірно більшою була площа інфаркту в групі, якій вводили ламотриджин. Проте, дія інших антиконвульсантів, навпаки, призводила до зниження площі ішемічного ураження. Зокрема, це фенітоїн та топірамат. СО також знижував площу ураженого міокарду подібно до фенітоїну та топірамату. Отримані нами результати вказують на те, що антиконвульсанти (похідні вальпроєвої кислоти та СО) володіють антиішемічними властивостями.



**Рис. 3.** Вплив досліджуваних сполук на ступінь ішемічного ушкодження (у %) ізольованого серця після ішемії-реперфузії (1 – контроль; 2 – фенітоїн; 3 – ламотриджин; 4 – топірамат; 5 – СО)

Відомо, що похідні вальпроєвої кислоти впливають на роботу центральної нервової системи, а також на трофічні процеси в судинах. Ламотриджин та похідні вальпроєвої кислоти є перспективними блокаторами аквапоринових каналів [8]. Вони також здатні активувати аденілатциклазу та протеїнкіназу, пригнічують надмірну активацію йонних каналів мембран нейронів [4, 14]. Разом з тим, антиконвульсанти є інгібіторами карбоангідази [7].

Отже, динаміка ОШ під впливом досліджуваних сполук вказує на те, що фенітоїн та ламотриджин мали вазодилатаційні властивості. Аналогічна ситуація спостерігалася із СО. На противагу цьому, топірамат спричиняв вазоконстрикторний вплив. Під час перфузії фенітоїн посилював споживання глюкози міокардом, проте наприкінці реперфузії відбувалося зниження її поглинання. Ламотриджин у період перфузії знижував споживання глюкози, проте, на початку реперфузії, спостерігалася різке підвищення споживання глюкози. Топірамат знижував споживання глюкози міокардом під час реперфузії. СО знижував споживання глюкози на початку реперфузії, проте наприкінці спостерігалася посилення споживання. Найбільше депонування кальцію було встановлено у групі із фенітоїном. У групах, яким вводили ламотриджин та топірамат, депонування спостерігалася лише на початку реперфузії. У групі з перфузійним розчином із СО накопичення  $Ca^{2+}$  відбувалося лише наприкінці реперфузії.

Як відомо, креатинін являє собою кінцевий продукт креатинін-фосфатної реакції, який утворюється у м'язах та відіграє важливу роль у функціонуванні м'язової тканини [1]. Збільшення продукції креатиніну наприкінці реперфузії спостерігалася лише у групі, яка отримувала фенітоїн та топірамат.

Аспартатамінотрансфераза є внутрішньоклітинним ферментом, вивільнення якого з міокарду вказує на пошкодження мембрани кардіоміоцитів [5]. Лише ламотриджин призводив до підвищення АсАт перед ішемією. Інші досліджувані сполуки даних властивостей не мали. Певні особливості мали показники амплітуди зубця R. Під впливом антиконвульсантів та СО під час перфузії відбувалось зниження його амплітуди, під час ішемії, навпаки, спостерігалася посилення вольтажу. Вкорочення інтервалу R-R спостерігалася у групі із фенітоїном. Подовження інтервалу зафіксовано під впливом ламотриджину та топірамату. СО призводив до вкорочення інтервалу під час реперфузії. Зазначені зміни пов'язані із тим, що досліджувані сполуки є блокаторами аквапоринових каналів.

### **ВИСНОВКИ**

Фенітоїн, ламотриджин та СО мають вазодилатаційні властивості, натомість топірамат обумовлює вазоконстрикторний вплив. Поглинання глюкози міокардом знижується наприкінці реперфузії під впливом фенітоїну та топірамату. Проте ламотриджин знижує її поглинання у період перфузії, СО – на початку реперфузії. Максимальне депонування  $Ca^{2+}$  спостерігається у групі з фенітоїном. У групах, яким вводили ламотриджин та топірамат, депонування спостерігається лише на початку реперфузії. У групі із СО накопичення  $Ca^{2+}$  відбувається лише наприкінці реперфузії. Збільшення продукції креатиніну наприкінці реперфузії спостерігається лише у групах, які отримували фенітоїн та топірамат. Лише ламотриджин призводить до підвищення рівня аспартатамінотрансферази перед ішемією. Інші досліджувані сполуки даних властивостей не мали. Під впливом антиконвульсантів та СО під час перфузії відбувається зниження амплітуди, під час ішемії відбувається посилення вольтажу. Вкорочення інтервалу R-R спостерігається у групі із фенітоїном. Подовження інтервалу зафіксовано під впливом ламотриджину та топірамату. СО призводить до вкорочення інтервалу під час реперфузії. Зазначені зміни пов'язані із тим, що досліджувані сполуки є блокаторами аквапоринових каналів. Вони впливають на об'ємну швидкість коронарного потоку, засвоєння глюкози та депонування кальцію міокардом. При цьому, похідні вальпроєвої кислоти та СО знижують ступінь ураження міокарду в умовах ішемії-реперфузії, що узгоджується із попередніми дослідженнями.



### ЛІТЕРАТУРА

1. Гасюк ОМ, Самойленко ЮС, Половинко ТО, Леоненко СЮ. Фізична працездатність в умовах впливу еритропоез-стимулюючого фактору. *Природничий альманах (біологічні науки)*. 2017;23:5-12. <http://na.kspu.edu/index.php/na/article/view/621>
2. Beschasnyi SP, Hasiuk OM. The carbon monoxide donor, topiramate, and blockers of aquaporine receptors decrease myocardial ischemia-reperfusion injury. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2021;67(5):30-38. <https://doi.org/10.15407/fz67.05.030>
3. Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends in neurosciences*. 2009;32(11):591-601. DOI: 10.1016/j.tins.2009.06.002
4. Chuang DM. The antiapoptotic actions of mood stabilizers: molecular mechanisms and therapeutic potentials. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005;1053:195-204. DOI: 10.1196/annals.1344.018
5. Halestrap AP, Clarke SJ, Khaliulin I. The role of mitochondria in protection of the heart by preconditioning. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1767(8):1007-31. DOI: 10.1016/j.bbabi.2007.05.008
6. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res*. 2008;79(3):377-86. DOI: 10.1093/cvr/cvn114
7. Huber VJ, Tsujita M, Kwee IL, Nakada T. Inhibition of aquaporin 4 by antiepileptic drugs. *Bioorg Med Chem*. 2009;17(1):418-24. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.12.038
8. Huber VJ, Tsujita M, Nakada T. Identification of aquaporin 4 inhibitors using in vitro and in silico methods. *Bioorg Med Chem*. 2009;17(1):411-7. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.12.040
9. Motterlini R, Foresti R. Biological signaling by carbon monoxide and carbon monoxide-releasing molecules. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017;312(3):C302-C313. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00360.2016>
10. Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, Verkman AS. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. *Nature*. 2005;434:786-92. DOI: 10.1038/nature03460
11. Thomas EA, D'Mello SR. Complex neuroprotective and neurotoxic effects of histone deacetylases. *J Neurochem*. 2018;145(2):96-110. DOI: 10.1111/jnc.14309
12. Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;278(1):F13-F28. DOI: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F13
13. Verkman AS. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci*. 2005;118:3225-32. DOI: 10.1242/jcs.02519
14. Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 1998;38:119-130. DOI: 10.1159/000026527
15. Zhang D, Vetrivel L, Verkman AS. Aquaporin deletion in mice reduces intraocular pressure and aqueous fluid production. *J Gen Physiol*. 2002;119:561-9. DOI: 10.1085/jgp.20028597

### REFERENCES

1. Hasiuk OM, Samoilenko YuS, Polovynko TO, Leonenko SIu. Fizychna pratsездatnist v umovakh vplyvu erytropoez-stymuliuuiuchoho faktoru. *Pryrodnychiy almanakh (biolohichni nauky)*. 2017;23:5-12. <http://na.kspu.edu/index.php/na/article/view/621>. [in Ukrainian].
2. Beschasnyi SP, Hasiuk OM. The carbon monoxide donor, topiramate, and blockers of aquaporine receptors decrease myocardial ischemia-reperfusion injury. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2021;67(5):30-38. <https://doi.org/10.15407/fz67.05.030>
3. Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends in neurosciences*. 2009;32(11):591-601. DOI: 10.1016/j.tins.2009.06.002

4. Chuang DM. The antiapoptotic actions of mood stabilizers: molecular mechanisms and therapeutic potentials. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005;1053:195-204. DOI: 10.1196/annals.1344.018
5. Halestrap AP, Clarke SJ, Khaliulin I. The role of mitochondria in protection of the heart by preconditioning. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1767(8):1007-31. DOI: 10.1016/j.bbabi.2007.05.008
6. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res.* 2008;79(3):377-86. DOI: 10.1093/cvr/cvn114
7. Huber VJ, Tsujita M, Kwee IL, Nakada T. Inhibition of aquaporin 4 by antiepileptic drugs. *Bioorg Med Chem.* 2009;17(1):418-24. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.12.038
8. Huber VJ, Tsujita M, Nakada T. Identification of aquaporin 4 inhibitors using in vitro and in silico methods. *Bioorg Med Chem.* 2009;17(1):411-7. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.12.040
9. Motterlini R, Foresti R. Biological signaling by carbon monoxide and carbon monoxide-releasing molecules. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2017;312(3):C302-C313. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00360.2016>
10. Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, Verkman AS. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. *Nature.* 2005;434:786-92. DOI: 10.1038/nature03460
11. Thomas EA, D'Mello SR. Complex neuroprotective and neurotoxic effects of histone deacetylases. *J Neurochem.* 2018;145(2):96-110. DOI: 10.1111/jnc.14309
12. Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278(1):F13-F28. DOI: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F13
13. Verkman AS. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci.* 2005;118:3225-32. DOI: 10.1242/jcs.02519
14. Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology.* 1998;38:119-130. DOI: 10.1159/000026527
15. Zhang D, Vetrivel L, Verkman AS. Aquaporin deletion in mice reduces intraocular pressure and aqueous fluid production. *J Gen Physiol.* 2002;119:561-9. DOI: 10.1085/jgp.20028597

*Стаття надійшла до редакції 29.10.2021.  
The article was received 29 October 2021.*