

УДК: 612.014.4:612.17.062+577.25:616.127-005.8

DOI: 10.31651/2076-5835-2018-1-2023-2-95-101

Петро Костянтинівич Цапенко

кандидат біологічних наук, науковий співробітник
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1196-015X>

Микола Олегович Завгородній

молодший науковий співробітник
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України
n.zavgorodnij@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-9864>

Марія Геннадіївна Козловська

молодший науковий співробітник
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-1022>

Алла Георгіївна Портніченко

доктор медичних наук, завідувач відділом
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2509-101X>

Володимир Ілліч Портніченко

доктор медичних наук, завідувач відділом
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1473-2408>

ВПЛИВ БЛОКАДИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ L-ТИПУ НА ПАТЕРН ДИХАННЯ ТА ГАЗООБМІН ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЩУРІВ

Анотація: у дослідах на 24 щурах самцях проведено дослідження впливу блокади повільних кальцієвих каналів на дихання і газообмін при моделюванні інсулінорезистентності. Інсулінорезистентність модельовано за допомогою високожирової дієти (ВЖД) впродовж 2 тижнів. Повільні кальцієві канали блокувались верапамілом, який вводився інтраперитонеально в загальноприйнятій дозі 1 мг/кг маси тіла тварини. Дослідження паттерну дихання та газообміну проводились за допомогою установки, що включала в себе дихальну маску, пневмотахограф для малих лабораторних тварин та мас-спектрометр. Було виміряно частоту дихання (f) та дихальний об'єм (V_T), обчислювали хвилинний об'єм дихання (V_E). За допомогою маспектрометра визначено кількість спожитого кисню (V_{O_2}) та виділеного вуглекислого газу (V_{CO_2}) за хвилину.

Показано, що при введенні блокатора повільних кальцієвих каналів спостерігається підвищення тонузу бронхіол і стеновентиляторна перебудова дихання, без змін вірогідних змін енергетичного метаболізму. Виявлено, що застосування верапамілу в щурів із модельованою інсулінорезистентністю викликає підвищення бронхіального тонузу, поглиблення стеновентиляторної перебудови дихання і зменшення доставки кисню в альвеоли легень, що супроводжується зниженням рівня енергетичного метаболізму.

Ключові слова: інсулінорезистентність; високожирова дієта; кальцієві канали L-типу; зовнішнє дихання; газообмін

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Роботу виконано за цільовою програмою «Підтримка пріоритетних для держави наукових досліджень і науково-технічних (експериментальних) розробок відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України за Постановою НАН України № 339 від 18.12.2019 (державний реєстраційний номер роботи 0120U001281) та підтримано коштами бюджетної програми «Науково-дослідні роботи молодих учених НАН України 2023-2024 рр.» за Розпорядженням

Президії НАН України від 05.04.2023 №184, за проектом «Молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності та перебудови енергетичного обміну при метаболічному синдромі».

Постановка проблеми. Аналіз останніх досліджень і публікацій. Інсулінорезистентність, як зменшення чутливості клітин до дії інсуліну, притаманна різноманітним метаболічним розладам, зокрема ожирінню, цукровому діабету II типу, часто виявляється при гіперглікемії та гіперліпідемії [1, 2]. При метаболічному синдромі, який супроводжується інсулінорезистентністю, жирова тканина не здатна ефективно регулювати накопичення жиру, внаслідок чого тригліцериди і вільні жирні кислоти залишаються циркулювати у кров'яному руслі [3]. Як наслідок може розвинутися ліпотоксичний стан [4], оскільки такі жирні кислоти можуть активувати вроджену імунну відповідь із залученням внутрішньоклітинних сигнальних шляхів та стресу ендоплазматичного ретикулому (ЕПР) в клітинах печінки, острівцевої частини підшлункової залози, серцевого м'язу, легень [3, 4]. За даними Mirrakhimov (2012) та Sagun (2015) ключовим фактором зниження легеневої вентиляції і обструкції легень при ЦД 2 типу є саме інсулінорезистентність [5, 6].

Блокада повільних кальцієвих каналів (БКК) може впливати на зовнішнє дихання через зміни у серцево-судинній системі та тонусі бронхіального дерева [7, 8]. Протективні ефекти блокади повільних кальцієвих каналів (БКК) добре відомі у серцево-судинній системі при її ураженні та коморбідних патологіях [9]. Також є численні дослідження сприятливого впливу БКК на інші тканини і органи при їх пошкодженні із залученням кальцієвих механізмів, це стосується, зокрема, печінки [10, 11], сітківки ока [12], нирок [13] та ін. Проте, незважаючи на широке використання блокаторів Ca^{2+} -каналів L-типу в клінічній практиці, існують суперечливі дані щодо їх впливу на вуглеводно-жировий метаболізм, інсулінорезистентність та газообмін і респірацію [3, 5, 6].

Таким чином, роль повільних кальцієвих каналів у перебудові зовнішнього дихання при метаболічних розладах на сьогодні є недостатньо дослідженою.

Метою нашої роботи було дослідити особливості впливу блокади повільних кальцієвих каналів на перебудову зовнішнього дихання при інсулінорезистентності у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 24 щурах самцях лінії Вістар, що утримувались на стандартному раціоні у стандартних умовах віварію з вільним доступом до води. Тварин було поділено на 4 групи: 1) «контроль» – інтактні тварини; 2) «ВЖД» – тварини, в яких моделювали інсулінорезистентність; 3) «БКК» – тварини, яким проводили блокаду повільних кальцієвих каналів шляхом введення верапамілу; 4) БКК+ВЖД – тварини з модельованою інсулінорезистентністю, яким проводили блокаду повільних кальцієвих каналів.

Інсулінорезистентність моделювали [14, 15] за допомогою високожирової дієти (ВЖД) впродовж 2 тижнів. Блокатор кальцієвих каналів верапаміл (Дарниця, Україна) вводили інтраперитонеально в загальноприйнятій дозі 1 мг/кг маси тіла тварини [16].

Дослідження паттерну дихання та газообміну проводили за допомогою установки, що включала в себе дихальну маску, пневмотахограф для малих лабораторних тварин з датчиком тиску MPX5050 та мас-спектрометр МН6202, Україна. Вимірювали частоту дихання (f) та дихальний об'єм (VT), обчислювали хвилинний об'єм дихання (VE). За допомогою масспектрометра визначали кількість спожитого кисню (V_{O_2}) та виділеного вуглекислого газу (V_{CO_2}) за хвилину. Показники дихального обміну приводили в системі ВTPS (температура тіла, тиск насиченого парами повітря), а показники газообміну – STPD (стандартна температура та тиск сухого повітря). Для усунення впливу циркадіанних коливань дихання і газообміну використовували референтну групу, яка перебувала в однакових умовах з дослідними групами, але не піддавалася дослідним впливам. При аналізі одержаних даних нормалізували одержані показники до показників референтної групи (контроль), які приймали за 100%.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми GraphPad Prism 8.0.3, застосовуючи метод 2-way ANOVA з поправкою Tukey. Статистично значущими вважали зміни при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. *Зміни зовнішнього дихання у щурів із модельованою інсулінорезистентністю.* У щурів з інсулінорезистентністю (група ВЖД) спостерігалась стеновентиляторна перебудова зовнішнього дихання [19]. При аналізі одержаних даних встановлено (Табл. 1), що показники цієї групи вірогідно не відрізнялися від контрольної групи, за винятком дихального коефіцієнту, який знижувався на 26% порівняно з контрольною групою, за рахунок того, що об'єм спожитого кисню мав тенденції до зростання, водночас об'єм виділеного вуглекислого газу не знижувався вірогідно, що свідчить про активацію жирового обміну у щурів цієї групи [15].

Зміни показників зовнішнього дихання і газообміну за впливу блокатора кальцієвих каналів L-типу. За умов блокади повільних кальцієвих каналів спостерігали тенденцію до збільшення частоти дихання (на 10%) і вірогідне зниження дихального об'єму відносно контролю (на 21,5%, Табл. 1). Відповідно до цих змін хвилиний об'єм дихання мав тенденцію до зменшення відносно контролю на 12%, що свідчить про стеновентиляторну перебудову дихання в цій групі [14]. Об'єм спожитого кисню мав тенденцію до зниження (на 14%), в той час як виділення CO_2 вірогідно знижувалося в порівнянні з контролем на 32%. Як наслідок, дихальний коефіцієнт був вірогідно нижчим за контрольні значення на 20%, що може бути пов'язане з частковим переходом енергетичного метаболізму на використання ліпідних субстратів.

Альвеолярна вентиляція (V_A) знижувалась на 17% відносно контролю, вентиляційний еквівалент ($\dot{V}_{E,q}$) не змінювався, як наслідок, співвідношення \dot{V}_A/\dot{V}_E також не зазнало змін (Табл. 1). Парціальний тиск кисню в альвеолах не відрізнявся від контролю, тоді як парціальний тиск CO_2 у альвеолах мав тенденцію до зниження на 19% відносно контролю. Кисневий ефект дихального циклу (V_{O_2RC}) не зазнав змін. Екстракція O_2 не відрізнялась від контрольних значень, тоді як доставка O_2 мала тенденцію до зниження на 27%. Співвідношення тривалості видиху до загального часу дихального циклу (T_E/T_{tot}) вірогідно зростало на 5%, тоді як співвідношення тривалості вдиху до тривалості видиху (T_I/T_E) – знижувалося на 10%. Пікові швидкості вдиху та видиху мали тенденцію до зниження на 15% та 41%, відповідно, середня швидкість вдиху та видиху – на 49% та 33%, відповідно.

Таким чином, під дією блокатора повільних кальцієвих каналів спостерігалось зниження ефективності функції зовнішнього дихання. Це може бути пов'язане із впливом БКК на тонус гладеньких м'язів бронхіального дерева, що узгоджується із даними літератури [7, 8].

Зовнішнє дихання і газообмін у інсулінорезистентних щурів під впливом БКК. При застосуванні блокатора кальцієвих каналів у щурів, які перебували на ВЖД, спостерігались наступні зміни зовнішнього дихання: f зростала на 15%, тоді як VT вірогідно знижувався на 43% відносно контролю і на 48% відносно групи ВЖД. Як наслідок це призводило до невірогідного зниження V_E порівняно із контролем (32%) та вірогідного зниження відносно групи ВЖД (49%). Зазначені зміни відповідали ефектам впливу верапамілу на контрольних щурів, але кількісно їх перевищували. Це свідчить, що на тлі інсулінорезистентності введення БКК викликає більш глибоку стеновентиляторну перебудову дихання.

Об'єм спожитого кисню мав тенденції до зниження відносно контролю (19%) і був вірогідно вищим відносно групи ВЖД (35%). У зв'язку з цим дихальний коефіцієнт вірогідно знижувався на 43% в порівнянні з контролем та на 13% відносно групи БКК. Альвеолярна вентиляція (\dot{V}_A) мала тенденцію до зниження відносно контролю (32%) і вірогідно знижувалась відносно групи ВЖД (50%). Вентиляційний еквівалент незначно знижувався (на 11%), співвідношення \dot{V}_A/\dot{V}_E не змінювалося. Парціальний тиск кисню у альвеолах (P_{AO_2}) був дещо нижчим відносно контролю (11%), парціальний тиск вуглекислого газу (P_{ACO_2}) також мав тенденцію до зниження відносно контролю на 24%.

Таблиця 1

Показники зовнішнього дихання у щурів при інсулінорезистентності та введенні БКК, % від контролю (n=24, M±SD)

Показник	ВЖД	БКК	ВЖД+БКК	Ефект ВЖД	Ефект БКК	Взаємодія ВЖД і БКК
f	105,71±6,94	110,33±14,03	115,0±19,43	F=2,624 P=0,1335	F=0,7350 P=0,4096	F=0,007430 P=0,9329
VT/kg	105,38±9,0	78,46±8,01*	57,33±21,45*#	F=36,28 P<0,0001	F=1,858 P=0,2001	F=5,265 P=0,0424
\dot{V}_E /kg	117,60±10,61	87,59±14,16	68,37±35,30#	F=11,25 P=0,0064	F=0,007772 P=0,9313	F=4,012 P=0,0704
V_{O_2} /kg	114,95±8,36	85,50±5,78	80,10±28,21#	F=13,01 P=0,0041	F=0,4860 P=0,5002	F=2,215 P=0,1647
V_{CO_2} /kg	85,33±12,49	68,16±8,39*	46,62±19,02*#	F=36,05 P<0,0001	F=9,495 P=0,0104	F=0,3426 P=0,5701
RQ	74,09±9,00*	79,95±13,39*	57,22±3,64*+	F=17,13 P=0,0016	F=29,75 P=0,0002	F=0,1276 P=0,7277
\dot{V}_A /kg	117,94±7,99	83,13±14,57	68,43±37,43#	F=12,32 P=0,0049	F=0,02933 P=0,8671	F=2,978 P=0,1123
\dot{V}_A/\dot{V}_E	100,38±4,57	94,57±5,28	98,89±2,84	F=3,003 P=0,1110	F=1,372 P=0,2662	F=0,9654 P=0,3469
P_{AO_2}	100,68±4,34	97,99±9,44	88,85±21,03	F=1,609 P=0,2308	F=0,6022 P=0,4541	F=0,8111 P=0,3871
P_{ACO_2}	72,86±3,81	80,39±6,38	75,55±31,23	F=1,080 P=0,3209	F=3,858 P=0,0753	F=1,875 P=0,1982
VEq	103,20±16,0	102,45±21,33	87,09±39,01	F=0,3661 P=0,5574	F=0,2899 P=0,6010	F=0,6753 P=0,4287
\dot{V}_{O_2RC}	103,60±17,49	76,49±12,38	70,13±32,83	F=9,331 P=0,0110	F=0,02186 P=0,8851	F=0,2849 P=0,6041
Екстракція O ₂	97,92±13,28	105,67±26,70	131,52±59,44	F=1,609 P=0,2308	F=0,5894 P=0,4588	F=0,8139 P=0,3863
Доставка O ₂	117,93±8,0	83,13±14,56	68,43±37,43#	F=12,32 P=0,0049	F=0,02933 P=0,8671	F=2,978 P=0,1123
T _I /T _E	106,03±6,11	90,70±3,08*	79,19±5,35*#+	F=67,08 P<0,0001	F=1,549 P=0,2391	F=15,81 P=0,0022
T _E /T _{tot}	96,72±3,28	105,45±2,13*	114,03±4,26*#+	F=63,96 P<0,0001	F=3,462 P=0,0897	F=17,35 P=0,0016
dV/dt вдиху	104,18±12,44	88,19±10,35	84,02±22,85#	F=5,674 P=0,0364	F=7,470e-007 P=0,9993	F=0,3869 P=0,5466
dV/dt вдиху	128,90±25,14	50,85±5,28	65,57±36,28#	F=9,256 P=0,0112	F=0,05200 P=0,8238	F=4,553 P=0,0562
V_{Ipic}	81,05±38,61	84,53±36,74	113,90±16,92	F=0,3373 P=0,5731	F=0,1211 P=0,7345	F=2,607 P=0,1347
\bar{V}_I	55,27±12,53	50,85±5,28	58,89±5,72	F=0,03319 P=0,8588	F=0,2217 P=0,6469	F=2,555 P=0,1383
\dot{V}_{Epic}	81,49±43,03	58,91±26,85	124,68±4,70+	F=0,005741 P=0,9410	F=2,921 P=0,1155	F=9,291 P=0,0111
\bar{V}_E	79,25±42,78	66,63±32,43	115,07±4,94	F=0,007014 P=0,9348	F=0,8961 P=0,3642	F=5,593 P=0,0375

Примітка: *P<0,05 відносно контролю; #P<0,05 відносно групи ВЖД; +P<0,05 відносно групи БКК.

Екстракція O₂ мала тенденцію до зростання в порівнянні з контролем (32%), а доставка кисню – до зниження відносно контролю (32%) і вірогідно знижувалась відносно групи ВЖД (49%). Пікова швидкість вдиху мала тенденції до зростання на 14%, водночас

середня швидкість вдиху невірогідно знижувалась на 41%. Пікова швидкість видиху зростала на 25% в порівнянні з контролем та достовірно зростала відносно групи БКК на 66%. Середня швидкість видиху була незначно вищою відносно контролю на 15%. Зміни цих показників відрізнялися за своїм характером від впливу блокатора на контрольну групу.

Таким чином, зміни дихання і газообміну у інсулінорезистентних щурів під впливом БКК характеризувалися зростанням тонуусу бронхіол, що в подальшому призводило до підключення центральних механізмів регуляції дихання [18, 19], які викликають перебудову патерну дихання і зміну як часових показників дихання, так і швидкісних показників. Основним наслідком цього є порушення вентиляції альвеол, при якій в легенях з'являються зони з дуже високим і дуже низьким співвідношенням вентиляція/кровообіг, що в подальшому можуть бути основою для розвитку легеневої патології.

Висновки

1. При введенні блокаторів кальцієвих каналів спостерігається підвищення тонуусу бронхіол і стеновентиляторна перебудова дихання без вірогідного впливу на енергетичний метаболізм.
2. Застосування блокаторів кальцієвих каналів в умовах інсулінорезистентності викликає підвищення бронхіального тонуусу, поглиблення стеновентиляторної перебудови дихання і зменшення доставки кисню в альвеоли легень, що супроводжується зниженням рівня енергетичного метаболізму і переходом на вживання жиркових субстратів.

Список використаної літератури

1. Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Nov;295(5):E1009-17.
2. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients.* 2017 Apr 14;9(4):387.
3. Baffi CW, Wood L, Winnica D, Strollo PJ Jr, Gladwin MT, Que LG, Holguin F. Metabolic syndrome and the lung. *Chest.* 2016 Jun;149(6):1525-34.
4. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5159-65.
5. Sagun G, Gedik C, Ekiz E, Karagoz E, Takir M, Oguz A. The relation between insulin resistance and lung function: a cross sectional study. *BMC Pulm Med.* 2015 Nov 6;15:139.
6. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Oct 27;11:132.
7. Chapman RV. Effect of verapamil on ventilation and chemical control of breathing in anesthetized rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1985 Dec;63(12):1608-11.
8. Seham Mustafa, Abdulkareem Abdulraheem, Abdulhakeem Alsughayer. Verapamil induces calcium influx in the trachea. *J Pharmacol Sci.* 2008 Apr;106(4):609-14
9. Nayler WG, Krikler D. Verapamil and the myocardium. *Postgrad Med J.* 1974 Jul;50(585):441-6.
10. Czaja MJ. A new mechanism of lipotoxicity: Calcium channel blockers as a treatment for nonalcoholic steatohepatitis? *Hepatology.* 2015 Jul;62(1):312-4.
11. Xu D, Wu Y, Liao ZX, Wang H. Protective effect of verapamil on multiple hepatotoxic factors-induced liver fibrosis in rats. *Pharmacol Res.* 2007 Apr;55(4):280-6
12. Wang Z, Wang D, Li Y, Zhang X. Protective effects of verapamil against h2o2-induced apoptosis in human lens epithelial cells. *Biomol Ther (Seoul).* 2014 Nov;22(6):553-7.
13. Chen YS, Weng SJ, Chang SH, Li RY, Shane GT, Hsu JP, Yeh SW, Chang AC, Lee MJ. Evaluating the antidiabetic effects of R-verapamil in type 1 and type 2 diabetes mellitus mouse models. *PLoS One.* 2021 Aug 6;16(8):e0255405.
14. Tsapenko PK, Vasylenko MI, Aliiev RB, Zavgorodniy MO, Kozlovska M. G., Topchaniuk LY, Sydorenko AM, Bratus LV, Bakunovskiy OM, Portnichenko VI, Portnychenko AG. Effects of high-fat diet on the development of insulin resistance and metabolic syndrome in rats. *Ukr J Med Biol Sport* 2020, 5(3):441–44.

15. Portnychenko AG, Vasylenko MI, Aliiev RB, Kozlovska MG, Zavorodnii MO, Tsapenko PK, Rozova KV, Portnichenko VI. The prerequisites for the development of type 2 diabetes or prediabetes in rats fed a high-fat diet. *Regul Mech Biosyst.* 2023;14(1):16-22.
16. Bosnjak ZJ, Marijic J, Roerig DL, Stowe DF, Murthy VS, Kampine JP. Chronic verapamil treatment depresses automaticity and contractility in isolated cardiac tissues. *Anesth Analg.* 1991 Apr;72(4):462-8.
17. Shields DL. Calcium channel blockers as initial therapeutic agents in hypertension: relationship to incident heart failure. *Biol Res Nurs.* 2014 Jul;16(3):266-77.
18. Breslav I. S. Breathing patterns: physiology, extremes conditions, and pathology / I. S. Breslav, Leningrad: Nauka. – 1984. – 205 p.
19. Fan G, Cui Y, Gollasch M, Kassmann M. Elementary calcium signaling in arterial smooth muscle. *Channels (Austin).* 2019 Dec;13(1):505-519.

References

1. Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Nov;295(5):E1009-17.
2. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients.* 2017 Apr 14;9(4):387.
3. Baffi CW, Wood L, Winnica D, Strollo PJ Jr, Gladwin MT, Que LG, Holguin F. Metabolic syndrome and the lung. *Chest.* 2016 Jun;149(6):1525-34.
4. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5159-65.
5. Sagun G, Gedik C, Ekiz E, Karagoz E, Takir M, Oguz A. The relation between insulin resistance and lung function: a cross sectional study. *BMC Pulm Med.* 2015 Nov 6;15:139.
6. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Oct 27;11:132.
7. Chapman RV. Effect of verapamil on ventilation and chemical control of breathing in anesthetized rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1985 Dec;63(12):1608-11.
8. Seham Mustafa, Abdulkareem Abdulraheem, Abdulhakeem Alsughayer. Verapamil induces calcium influx in the trachea. *J Pharmacol Sci.* 2008 Apr;106(4):609-14
9. Nayler WG, Krikler D. Verapamil and the myocardium. *Postgrad Med J.* 1974 Jul;50(585):441-6.
10. Czaja MJ. A new mechanism of lipotoxicity: Calcium channel blockers as a treatment for nonalcoholic steatohepatitis? *Hepatology.* 2015 Jul;62(1):312-4.
11. Xu D, Wu Y, Liao ZX, Wang H. Protective effect of verapamil on multiple hepatotoxic factors-induced liver fibrosis in rats. *Pharmacol Res.* 2007 Apr;55(4):280-6
12. Wang Z, Wang D, Li Y, Zhang X. Protective effects of verapamil against h2o2-induced apoptosis in human lens epithelial cells. *Biomol Ther (Seoul).* 2014 Nov;22(6):553-7.
13. Chen YS, Weng SJ, Chang SH, Li RY, Shane GT, Hsu JP, Yeh SW, Chang AC, Lee MJ. Evaluating the antidiabetic effects of R-verapamil in type 1 and type 2 diabetes mellitus mouse models. *PLoS One.* 2021 Aug 6;16(8):e0255405.
14. Tsapenko PK, Vasylenko MI, Aliiev RB, Zavorodnii MO, Kozlovska M. G., Topchaniuk LY, Sydorenko AM, Bratus LV, Bakunovskyj OM, Portnichenko VI, Portnychenko AG. Effects of high-fat diet on the development of insulin resistance and metabolic syndrome in rats. *Ukr J Med Biol Sport* 2020, 5(3):441–44.
15. Portnychenko AG, Vasylenko MI, Aliiev RB, Kozlovska MG, Zavorodnii MO, Tsapenko PK, Rozova KV, Portnichenko VI. The prerequisites for the development of type 2 diabetes or prediabetes in rats fed a high-fat diet. *Regul Mech Biosyst.* 2023;14(1):16-22.
16. Bosnjak ZJ, Marijic J, Roerig DL, Stowe DF, Murthy VS, Kampine JP. Chronic verapamil treatment depresses automaticity and contractility in isolated cardiac tissues. *Anesth Analg.* 1991 Apr;72(4):462-8.
17. Shields DL. Calcium channel blockers as initial therapeutic agents in hypertension: relationship to incident heart failure. *Biol Res Nurs.* 2014 Jul;16(3):266-77.
18. Breslav I. S. Breathing patterns: physiology, extremes conditions, and pathology / I. S. Breslav, Leningrad: Nauka. – 1984. – 205 p.
19. Fan G, Cui Y, Gollasch M, Kassmann M. Elementary calcium signaling in arterial smooth muscle. *Channels (Austin).* 2019 Dec;13(1):505-519.

Tsapenko P.K., Zavhorodnii M.O., Kozlovska M.G., Portnychenko A.G., Portnichenko V.I.
Effect of L-type calcium channel blockade on respiratory pattern and gas exchange in rats on induced insulin resistance

Introduction: Insulin resistance, characterized by decreased cellular sensitivity to insulin, is associated with several metabolic disorders, including obesity, type 2 diabetes, hyperglycemia, and hyperlipidemia. A lipotoxic state that occurs in the presence of insulin resistance is capable of triggering an immune response via intracellular signaling pathways and endoplasmic reticulum stress in various body tissues. It is known that insulin resistance is the main factor in the reduction of lung ventilation and the development of lung obstruction in people with type 2 diabetes. The protective effects of L-type calcium channel blockade (CCB) are well established in cardiovascular injury and comorbidities. Furthermore, there are numerous studies showing the beneficial effects of CCB on other tissues and organs when they are subjected to damage involving the calcium mechanism. However, there are contradictory data regarding the effects of L-type calcium channel blockers on carbohydrate and fat metabolism, insulin resistance, and gas exchange and respiration, despite its wide clinical use. Therefore, the role of slow calcium channels in the restructuring of external respiration in metabolic disorders remains poorly understood.

Purpose: The aim of our work was to investigate the specifics of the influence of CCB on the remodeling of external respiration in insulin-resistant rats.

Methods: In experiments on 24 male Wistar rats, the effect of slow calcium channel blockade on respiration and gas exchange was investigated in a model of insulin resistance. Insulin resistance was modeled by a high-fat diet (HFD) for 2 weeks. L-type calcium channels were blocked by verapamil, which was administered intraperitoneally at a generally accepted dose of 1 mg/kg of animal body weight. Breathing patterns and gas exchange were studied using a device that included a breathing mask, a small animal pneumotachograph, and a mass spectrometer. Respiratory rate (f) and tidal volume (VT) were measured, and minute volume (V_E) was calculated. A mass spectrometer was used to determine the amount of oxygen consumed (V_{O_2}) and carbon dioxide released (V_{CO_2}) per minute.

Originality: The effect of L-type calcium channel blockade on respiration and gas exchange was studied in healthy and insulin-resistant rats.

Conclusion: The administration of a slow calcium channel blocker leads to an increase in bronchial tone and a stenoventilatory respiratory shift, without altering likely changes in energy metabolism: tidal volume (VT) decreases with an unchanged respiratory rate, and V_{CO_2} decreases too. A nonsignificant increase in the peak and average velocities of inspiration and expiration has been observed.

In rats with insulin resistance, RQ was significantly reduced by decreasing V_{O_2} and by greater decreasing V_{CO_2} . Alveolar oxygen extraction was increased and alveolar oxygen delivery was reduced to a greater extent than in non-insulin resistant rats. Additionally, $\bar{V}I_{pic}$ and $\bar{V}I_{pic}$ as well as $\bar{V}I$ and $\bar{V}E$ increased more than in non-insulin resistant rats. Therefore, the use of verapamil in insulin resistant rats causes an increase in bronchial tone, a deepening of stenoventilatory remodeling of respiration and a decrease in oxygen delivery to the alveoli of the lungs, which is accompanied by a decrease in the level of energy metabolism.

Keywords: insulin resistance; high-fat diet; L-type calcium channels; external respiration; gas exchange

Одержано редакцією: 16.11.2023

Прийнято до публікації: 13.12.2023