

ЗМІНИ ГУМОРАЛЬНОЇ АДРЕНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ У АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ

Панова Т.І., Кошельник М.І., Щербак С.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

panova10000@gmail.com

Рецензенти: проф. Івнєв Б.Б., проф. Натрус Л.В.

Актуальність. Під хронічним впливом етанолу міняється експресія генів, в яких міститься інформація про синтез молекул адренорецепторів, ферментів синтезу адреналіну. Але невідомі роботи, де б досліджувалися системні прояви таких змін. Ймовірно очікувати викривлення дії препаратів адренергічної дії у алкоголізованому організмі.

Ціль – дослідити адренергічну регуляцію частоти серцевих скорочень у алкоголізованих щурів шляхом варіювання кількості β_1 -рецепторів і кількості їх лігандів.

Матеріали та методи. У контрольних ($n=10$) і хронічно, протягом 120 днів, алкоголізованих ($n=10$) щурів варіювали кількість β_1 -адренорецепторів (шляхом введення селективного блокатора конкор кору – 0,28 мг/кг) і кількість адреналіну в крові (шляхом активування симпато-адреналової системи після введення кофеїн-бензоат натрію – 7,14 мг/кг). Конкоркор і кофеїн вводили окремо і разом. Реєстрували частоту серцевих скорочень (ЧСС) за допомогою сфігмоманометра. Результати обробляли у пакеті *MedStat*.

Результати. У хронічно алкоголізованих щурів ЧСС на $27,6 \pm 2,5$ % вище, ніж у контрольних ($383,8 \pm 12,9$ хв⁻¹ проти $300,8 \pm 8,7$ хв⁻¹). Введення кофеїну у контрольних щурів спричиняє зростання ЧСС на $11,5 \pm 1,1$ % (до $335,4 \pm 9,5$ хв⁻¹), а у алкоголізованих – не впливає на цей показник ($389,6 \pm 12,6$ хв⁻¹). Блокада β_1 -рецепторів у контрольних щурів спричиняє зниження ЧСС на $7,5 \pm 0,7$ % (до $278,2 \pm 7,9$ хв⁻¹), а у алкоголізованих – на $15,5 \pm 1,1$ % (до $324,4 \pm 9,3$ хв⁻¹). При сумісному введенні блокатора β_1 -рецепторів і кофеїну у контрольних щурів нівелювали протилежні ефекти один одного, і ЧСС залишалася сталою ($307,0 \pm 8,2$ хв⁻¹); а у алкоголізованих тварин це призводило до зниження ЧСС на $4,8 \pm 1,0$ % (до $365,4 \pm 10,9$ хв⁻¹).

Висновки. Припускається, що у алкоголізованих щурів збільшена базальна секреція адреналіну і зменшена кількість β_1 -рецепторів, у порівнянні з контрольними.

Ключові слова: алкоголізовані щури, частота серцевих скорочень, блокада β_1 -рецепторів, кофеїновий стрес, адреналін.

Актуальність. Алкогольна хвороба спричиняє кардіоміопатію, яка проявляється у зменшенні серцевого викиду, гіпертрофії, тахікардії, аритмії [9, 18, 23, 31]. Причина – безпосередній вплив етанолу і його метаболіту ацетальдегіду на епігеномний апарат клітин, а саме: на метилювання ДНК [16, 22], ацетилювання гістонів [15, 21]. Внаслідок цього в міокарді зростає експресія ранніх генів *c-fos* та *c-jun* [4], змінюється експресія генів, в яких записана інформація про синтез певних молекул: ферментів, рецепторів, каналів тощо [24, 26]. Зміна кількості цих регуляторних молекул призводить до функціональних і морфологічних змін.

Зокрема, змінюється синтез ключових молекул адренергічної регуляторної системи: адренорецепторів, тирозингідроксилази (тирозин-3-монооксигенази) (ферменту синтезу адреналіну) [14, 19].

Але невідомі роботи, де б досліджувалися системні прояви таких змін.

Доцільність проведення дослідження у такому ключі зумовлена тим, що в клініці широко використовують фармакологічні препарати адренергічної дії. Наприклад, блокатори β -адренорецепторів застосовують для подолання тахікардії, аритмії, гіпертонічної хвороби [2]. При цьому невідомі рекомендації

щодо застосування цих препаратів саме для алкогользалежних пацієнтів. Адже з огляду на вищевикладене про зміни в геномі під впливом етанолу, цілком ймовірно очікувати суттєві викривлення дії цих препаратів у алкоголізованому організмі.

Виходячи із загальнофізіологічних уявлень, ефективність будь-якого виду регуляції залежить від двох факторів: 1) кількості молекул ліганду, 2) кількості молекул рецептора до цього ліганду. Тому адекватним буде відтворення такої експериментальної моделі, в якій можна модулювати кількість адренорецепторів і кількість молекул адреналіну, і досліджувати, яким чином це впливає на роботу серця, зокрема, на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Кількість робочих рецепторів в організмі можна модулювати введенням селективних блокаторів цих рецепторів. А кількість циркулюючих молекул адреналіну можна модулювати шляхом збудження симпато-адреналової системи.

В серці (на робочих кардіоміоцитах і атипичних клітинах водіїв ритму), на постсинаптичних і позасинаптичних мембранах локалізуються рецептори типу β_1 , з дев'яти відомих на сьогодні підтипів адренорецепторів [1, 7, 8]. Вони опосередковують як симпатичну нервову, так і гуморальну регуляцію.

Зрозуміло, що пероральне введення селективних блокаторів цих рецепторів вплине, в першу чергу, на ефективність гуморальної регуляції.

β_1 -Рецептори через активацію G_s -білків і активацію аденілатциклази, через вторинний месенджер цАМФ, спричиняють збуджуючі ефекти [1, 7, 8]. Збуджуючі ефекти відтворюються за рахунок збільшення внутрішньоклітинного кальцію [1, 7, 8] і зменшення проникності мембран для калію. Хронічна стимуляція β -рецепторів протягом всього лише 48 годин призводить до зменшення експресії мРНК всіх трьох субодиниць калієвих каналів і зменшення самих цих каналів [28].

Доцільність такої роботи має і соціальний аспект з огляду на велику поширеність алкогольної хвороби у сучасному суспільстві [6].

Ціль: оцінити зміни ефективності гуморальної адренергічної регуляції частоти серцевих скорочень у алкоголізованих щурів шляхом варіювання кількості β_1 -рецепторів і кількості їх лігандів.

Пошук глибиною 20 років у міжнародних наукометричних базах *PubMed*, *Scopus*, *Scholar*, РІНЦ не виявив досліджень у такому напрямку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на 20 самцях білих лабораторних щурів у весняно-літній період. Дотримувалися вимог Хельсинської угоди «Про гуманне відношення до тварин», «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що були прийняті Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Тварин утримували у стандартних умовах віварію, на стандартизованих збалансованих комбікормах. Експеримент носив хронічний характер, тривав 122 дні. На початку експерименту вік щурів був 6 місяців, початкова вага 190-220 г.

Перший етап експерименту – підготовчий – тривав 120 днів.

Щури були поділені на 2 групи, по 10 у кожній.

1 група (n=10) – контрольна – протягом 120 днів увесь час утримувалася у звичайних умовах. Доступ до стандартизованих кормів і чистої води – вільний.

2 група (n=10) – експериментальна – протягом 120 днів піддавалася примусовій алкоголізації. Для цього у клітинах усі 120 днів замість напувалок з водою знаходилися напувалки з 10 % етанолом. Використовували градуйовані напувалки, ціна поділки – 1 мл. Кожен день відмічали кількість випитого алкоголю. Доступ до кормів – вільний. Корми – стандартизовані. Критерієм сформованої алкогольної залежності були перевага етанолу, навіть у умовах вільного вибору питва в одноденному експерименті, коли лише на один день (у 21, 42, 84, 112

день) у клітину поміщали по дві напувалки: з чистою водою і 10 % етанолом [3].

На другому етапі експерименту у щурів змінювали кількість робочих β_1 -рецепторів (шляхом їх селективної блокади) і кількість молекул ліганду адреналіну (шляхом моделювання симпато-адреналового стресу).

Для цього щури перорально отримували селективний блокатор β_1 -рецепторів конкоркор (діюча речовина біспролол) (*Nycomed*, Німеччина) у дозі 0,28 мг/кг. Конкоркор вводили як окремо, так і на фоні попереднього однократного введення кофеїну.

Для моделювання симпато-адреналового стресу обрали кофеїновий стрес. Для цього перорально вводили кофеїн-бензоат натрію (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 7,14 мг/кг.

Використовували дози, рекомендовані виробником.

Для створення моделі стресу введення кофеїну має ряд переваг перед введенням адреналіну. В мозку кофеїн, по-перше, пригнічує фосфодіестеразу (а отже, сприяє накопиченню у клітинах цАМФ, і через це сприяє підсиленню метаболізму і загальної активації мозку) [11]; по-друге, блокує пуринові (аденозинові А1 та А2) рецептори, що робить їх недосяжними для гальмівних медіаторів АДФ, АМФ, що також сприяє загальній активації ЦНС [12, 25]; по-третє, спричиняє активацію симпато-адреналової системи і екзоцитоз норадреналіну з нервових терміналей, секрецію адреналіну з наднирників [10, 30]. Підвищення загальної активності мозку під дією кофеїну зафіксовано і підтверджено за допомогою електроенцефалографії [27]. Важливо, що кількість і швидкість секреції адреналіну з наднирників у цьому випадку є більш природними, пролонгованими, рівномірними, адже спричинені сигналами з власної ЦНС, на відміну від моделі адреналового стресу, коли ззовні за один раз вводять певну дозу адреналіну. Також важливо, що сама молекула кофеїну не взаємодіє з периферичними адренорецепторами, отже не спотворює ефекти лігандів цих рецепторів. На користь вибору моделі саме кофеїнового стресу можна додатково сказати наступне: кава стала невід'ємною частиною сучасного життя.

Другий етап для кожного щура (n = 20) тривав 2 дні. Схема була такою:

– у перший день о 9-00 год у щура вимірювали ЧСС і артеріальний тиск (АТ). Потім вводили блокатор β_1 -адренорецепторів конкоркор і через 1 год 30 хв знову вимірювали ЧСС і АТ. Інтервал у 1 год 30 хв обрали тому, що, за інструкцією виробника, саме у цей час спостерігається максимальна концентрація препарату у крові;

– у другий день о 9-00 год у щура вимірювали ЧСС і АТ. Потім вводили кофеїн і через 30 хв знову вимірювали ЧСС і АТ. Потім на цьому фоні вводили блокатор β_1 -адренорецепторів конкоркор і через 1 год 30 хв знову вимірювали ЧСС і АТ.

Сумісне введення препаратів взаємовиключної дії (кофеїн збільшує кількість адреналіну, а конкоркор не дає змогу цим лігандам зв'язатися зі своїми рецепторами і оказати дію) проводили з ціллю порівняти силу кожного з механізмів. До того ж, екстраполюючи на практичну цінність, можна додати, що саме таке поєднання двох молекул (надлишку адреналіну і конкор кору) може спостерігатися у клінічній практиці. Адже конкор кор застосовується, як гіпотензивний заспокійливий засіб, у випадках підвищення ЧССі АТ з різних причин, і найчастіше це бувають саме стресові причини (емоції, фізичні навантаження, тощо).

ЧСС і АТ вимірювали у Інституті фармакології і токсикології НАМН України. Використовували сфїгмоманометр «*Sphygmanometer S-2, Version: 6,96*» (виробник *HugoSashsElektronik*, Німеччина). Висловлюємо подяку професору Н.М. Серединській за допомогу у вимірюванні ЧСС і АТ.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету *MedStat* [5]. Дані представлені як середнє значення (М) та помилка середнього ($\pm m$) або 95 % вірогідний інтервал (95 % ВІ). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка і Колмогорова-Смірнова. Так як розподіл значень параметрів АТ та ЧСС у різних вибірках не відрізнявся від нормального, то були застосовані параметричні методи статистичного аналізу. У ході дисперсійного аналізу проводилися порівняння показників між групами та в динаміці, до та після введення препарату, за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Для вивчення сили зв'язку між параметрами ЧСС, АТ і ступенем потягу до етанолу, в умовах вільного вибору питва, був застосований кореляційний метод Пірсона. Порівняльний аналіз показників, які не підлягали нормальному розподілу даних (ступінь зміни показників ЧСС та АТ у відсотках), проводився із використанням *U*-критерію Манна-Уїтні. Показники вважали достовірними при $p < 0,05$. Ефективність препарату виражали у відсотках. За 100 % приймали вихідне значення параметру до впливу препаратом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 120 днів примусової алкоголізації шури другої групи випивали алкоголь по $6,4 \pm 0,2$ мл/100 г ваги в день. Після цього, на другому етапі експерименту, шурам була надана свобода вибору питва: у клітки були поміщені по дві напувалки: з чистою водою і 10 % етанолом. В умовах вільного вибору шури віддавали перевагу алкоголю: випивали по $6,3 \pm 0,1$ мл/100 г ваги розчину етанолу і лише по $0,6 \pm 0,1$ мл/100 г ваги в день – чистої води. Така різниця дозволяє стверджувати, що у щурів другої групи розвилися ознаки алкоголізму [3].

За допомогою критерію Стьюдента ми порівнювали середні показники ЧСС та АТ у пов'язаних вибірках груп щурів у динаміці.

За 120 днів підготовчого етапу ЧСС у тварин зазнала таких змін: у контрольних щурів першої групи не змінилася ($p=0,225$), а у алкоголізованих тварин другої групи зросла на $27,1 \pm 2,5$ % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Порівняння із контрольною групою за критерієм Стьюдента виявило, що пульс у алкоголізованих щурів другої групи наприкінці алкоголізації був майже у 1,3 рази більше ($p < 0,05$), ніж у контрольних щурів першої групи. Кореляційний аналіз Пірсона виявив позитивний зв'язок середньої сили між показниками випитого етанолу в умовах вільного вибору та ЧСС: $r=0,56$. Це дозволяє вважати, що саме алкоголізація є причиною підвищення ЧСС.

Хоча метою даної роботи було дослідження регуляції ЧСС, але ми паралельно вимірювали і оцінювали також і АТ, з урахуванням невід'ємної співдружності реакцій серця і судин на будь-які чинники.

За 120 днів підготовчого етапу у всіх 20 щурів збільшився АТ: у контрольних щурів – на $7,7 \pm 0,7$ % на рівні $p < 0,05$, у алкоголізованих щурів – на $16,6 \pm 1,2$ % на рівні $p < 0,05$ (табл. 1). Підвищення тиску пояснюється збільшенням маси тіла (у контрольних щурів з $205,2 \pm 11,6$ г до $303,8 \pm 16,6$ г; а у алкоголізованих тварин з $210,4 \pm 11,8$ г до $270,5 \pm 14,4$ г), яке зумовлене віковими змінами. Адже на початку

Таблиця 1
Вплив 120-денної примусової алкоголізації на частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск у щурів

Параметр	Контрольні, n=10		Алкоголізовані, n=10	
	1день	120день	1день	120день
ЧСС, М \pm m (95 % ВІ) хв ⁻¹	309,5 \pm 9,2 (291,1-327,9)	300,8 \pm 8,7 (283,3-318,3)	302,0 \pm 9,1 (283,8-320,2)	383,8 \pm 12,9 * [#] (358,0-409,6)
АТ, М \pm m (95 % ВІ) мм рт.ст.	80,9 \pm 1,2 (78,4-83,4)	87,2 \pm 1,4 [#] (84,3-90,1)	82,6 \pm 1,0 (80,5-84,7)	96,4 \pm 0,9 * [#] (94,6-98,3)

Примітки: * – відмінності від показників контрольної групи на рівні $p < 0,05$;

[#] – відмінності всередині групи, у порівнянні з показником у перший день експерименту, на рівні $p < 0,05$.

експерименту вік тварин був 6 місяців, що відповідає молодому вікові, періоду статевого дозрівання; а через 120 днів, відповідно, – 10 місяців, що відповідає дорослому вікові, практично середині життя щура. При збільшенні маси тіла збільшуються потреби організму у кровопостачанні і збільшується загальна довжина судинного русла. Відповідно, зростає і тиск, щоб задовольнити адекватне кровопостачання.

Приріст середніх показників тиску у алкоголізованих щурів був у 2,1 рази більше ($p < 0,05$), ніж у контрольних. Кореляційний аналіз Пірсона виявив позитивний зв'язок середньої сили між показниками АТ та кількості випитого етанолу в умовах вільного вибору: $r = 0,63$. Сукупність цих даних дозволяє вважати, що саме алкоголізація є причиною підвищеного АТ.

Вплив блокади β_1 -рецепторів на ЧСС

Блокада β_1 -рецепторів уповільнила пульс у контрольних щурів на $7,5 \pm 0,7$ % ($p < 0,05$), у алкоголізованих – на $15,5 \pm 1,1$ % ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 1). На перший погляд, ефект блокади більший у алкоголізованих тварин (різниця ступеню зниження АТ у відсотках між групами на рівні $p < 0,05$). Але, з урахуванням того, що вихідні значення ЧСС у алкоголізованих тварин були більше, удаваний більший ефект блокади β_1 -рецепторів у алкоголізованих щурів все одно не призводив до нормалізації ЧСС:

ЧСС залишалася на високому рівні: $324,4 \pm 9,3$ хв⁻¹ (для порівняння: у контрольних щурів – $278,2 \pm 7,9$ хв⁻¹) (табл. 2).

З цього можна зробити проміжне припущення, що у алкоголізованих щурів:

– або зменшена вихідна кількість β_1 -рецепторів на клітинах водія ритму серця – тоді та ж сама доза блокатору виключає відносно (у відсотках) більшу кількість рецепторів, і ефект блокади начебто удавано більший ($15,5 \pm 1,1$ %);

– або/та збільшена фонові кількість молекул адреналіну в крові – тоді надлишкова кількість адреналіну частково нівелює виключення певної кількості рецепторів.

Викладені припущення проілюстровані на схемі (рис. 1). Зроблена умовна візуалізація допоможе краще уявити зміни, що відбуваються в алкоголізованому організмі.

Припустимо, що у здоровому організмі на певній ділянці синоатріального вузлу правого передсердя розташовано 10 β_1 -рецепторів (позначено трикутниками) (рис. 1Аа). У стані фізіологічного спокою фонові кількість молекул адреналіну (позначено точечками) в крові така, що за певний проміжок часу на кожний рецептор припадає по одній молекулі адреналіну. Отже, величину сумарного ефекту, що впливає на ЧСС, у стані спокою ми умовно позначили як 10.

Таблиця 2

Зміни частоти серцевих скорочень і артеріального тиску у щурів у відповідь на селективну блокаду β_1 -рецепторів і введення кофеїну

Препарат	Параметр			
	ЧСС, М±m		АТ, М±m	
	Абс., хв ⁻¹ (95 % ВІ)	% Зміна у %	Абс., мм рт.ст. (95 % ВІ)	% Зміна у %
Контрольні				
До введення	300,8±6,7 (287,4-314,2)	100±0,0 0±0,0	87,2±1,3 (84,6-89,8)	100±0,0 0±0,0
Блокатор β_1 -АР	278,2±4,6* (269,0-287,4)	92,5±0,8 ↓ на 7,5±0,7 [@]	79,5±1,1 * (77,3-81,8)	91,2±1,1 ↓ на 8,8±0,7 [@]
Кофеїн	335,4±9,5* (316,3-354,4)	111,5±0,9 ↑ на 11,5±1,1 [@]	82,3±1,3* (79,7-84,9)	94,4±1,0 ↓ на 5,6±0,9 [@]
Кофеїн + блокатор β_1 -АР	307,0±8,2 (290,6-323,4)	102,1±1,2 ↑ на 2,0±0,7 [@]	80,7±1,2* (78,3-83,1)	92,5±0,8 ↓ на 7,5±0,7
Алкоголізовані				
До введення	383,8±6,5 (370,8-396,8)	100±0,0 0±0,0	96,4±2,5 (91,4-101,4)	100±0,0 0±0,0
Блокатор β_1 -АР	324,4±9,3 * (305,7-343,1)	84,5±0,9 ↓ на 15,5±1,1 [@]	92,9±1,1 (90,6-95,2)	96,4±0,7 ↓ на 3,6±0,3 [@]
Кофеїн	389,6±10,6 (368,4-410,8)	101,5±0,7 ↑ на 1,5±0,8 [@]	108,1±2,8 * (102,5-113,7)	112,1±0,9 ↑ на 12,1±1,0 [@]
Кофеїн + блокатор β_1 -АР	352,4±8,9 * (334,6-370,2)	95,2±1,1 ↓ на 4,8±1,0 [@]	91,1±1,2 (88,7-93,5)	94,5±1,0 ↓ на 5,5±1,0

Примітки: β_1 -АР – β_1 -адренорецептор; ↓ – зменшення; ↑ – збільшення;

* – відмінність всередині групи від вихідного показника до введення препарату на рівні $p < 0,05$;

@ – відмінність ступеню зміни (у %) показника між двома групами на рівні $p < 0,05$.

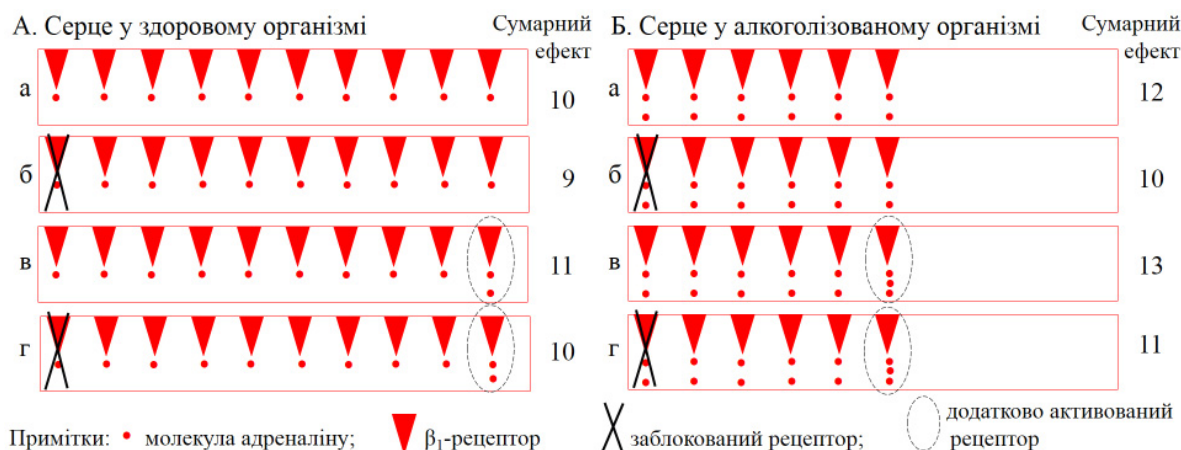


Рис. 1. Ефективність адренергічної регуляції ЧСС здорових (А) і алкоголізованих (Б) шурів у спокої (а), на фоні введення блокатору β_1 -рецепторів (б), на фоні введення кофеїну (в), на фоні сумісного введення кофеїну і блокатору β_1 -рецепторів (г). Пояснення в тексті.

У алкоголізованому організмі кількість β_1 -рецепторів зменшена до, наприклад, 6 штук на такій же ділянці вузлу (рис. 1Ба). Але внаслідок збільшення фонові секретії адреналіну кількість цих молекул у стані спокою становить не 10, а наприклад, 12. Отже за такий же проміжок часу кожен з 6 рецепторів встигає двічі зв'язатися зі своїм лігандом і передати всередину клітини 12 сигналів. Тобто величина сумарного ефекту дорівнює 12 умовним одиницям. А отже, ЧСС у алкоголізованої тварини у стані спокою більша, ніж у здорової. Така візуалізація відповідає отриманим нами результатам: у алкоголізованих шурів ЧСС у спокої $383,8 \pm 6,5$ хв⁻¹ проти $300,8 \pm 6,7$ хв⁻¹ у контрольних (табл. 2).

Виключення (позначено хрестиком) селективним блокатором певної кількості β_1 -рецепторів (наприклад, 1 з 10) у здоровому організмі призведе до зниження ЧСС на 1/10 частини (або на 10%). Отже, сумарний ефект буде 9 (рис. 1Аб). У реальності ми отримали зменшення ЧСС у здорових шурів на $7,5 \pm 0,7\%$ – з $300,8 \pm 8,7$ хв⁻¹ до $278,2 \pm 4,6$ хв⁻¹ (табл. 2, рис. 1).

А в алкоголізованому організмі виключення такої ж кількості β_1 -рецепторів (одного) призведе до зменшення сумарного ефекту не на 1/6 частини, а на 2/6, з урахуванням того, що на кожний рецептор припадає не одна, а дві молекули адреналіну (рис. 1Бб). Отже, величина сумарного ефекту 10 (5 рецепторів \times 2 молекули адреналіну = 10) все одно більше, ніж у здоровому організмі. Така візуалізація допомагає зрозуміти, чому у відсотках зниження ЧСС у алкоголізованому організмі буде більш вираженим, ніж у здоровому (на $15,5 \pm 1,1\%$ проти $7,5 \pm 0,7\%$) (рис. 1), але у абсолютному вираженні ЧСС у алкоголізованому організмі все одно буде залишатися більше, ніж у здоровому ($324,4 \pm 9,3$ хв⁻¹ проти $278,2 \pm 4,6$ хв⁻¹) (табл. 2).

Вплив блокади β_1 -рецепторів на АТ

Зниження величини ЧСС супроводжувалося в обох групах і відповідним зменшенням АТ: у контрольних тварин – на $8,8 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$), у алкоголізованих – на $3,6 \pm 0,3\%$ ($p = 0,168$) (табл. 2). Порівняння ступеню зниження (у відсотках) АТ під впливом блокатору виявило між двома групами статистично значиму різницю на рівні $p < 0,05$.

Зрозуміло, що зміни АТ відбувалися не безпосередньо під впливом блокатору β_1 -рецепторів, а як наслідок зменшення викиду з серця хвилинного об'єму крові (ХОК). (Вважається, що на епітелії судин нема β_1 -рецепторів, вони представлені лише на постсинаптичних мембранах гладких м'язів зовнішнього шару стінок судин [1, 2]). Іншими словами, реакція судин є вторинною, у відповідь на зміну ЧСС. З цього витікає пояснення, чому у алкоголізованих тварин, незважаючи на більше (у відсотковому значенні) зменшення ЧСС, зниження АТ було меншим (у відсотковому значенні) – адже у них навіть після блокади частини β_1 -рецепторів все одно ЧСС (а значить, і наповнення системи кров'ю) залишалася більш високою, ніж у контрольних шурів.

Додамо, що на величину ХОК впливає не тільки ЧСС, але і сила скорочень серця. Але цю перемінну ми не досліджували у даній роботі, апіорі приймаючи постулат, що за всіх інших рівних умов сила скорочень змінюється приблизно у тій же самій пропорції, що і ЧСС.

Вплив кофеїну на ЧСС

Кофеїн спричиняє збудження симпато-адреналової системи: як її нервової, так і гуморальної ланки. Так як рефлекторні відповіді є короткотривалими (секунди), а ми проводили вимірювання через 30-90 хв після введення кофеїну, то зареєстровані нами ефекти можна вважати результатом гуморальної (більш тривалої) регуляції.

На збудження симпато-адреналової системи в більшій мірі реагує серце, ніж судини, тому що у серці представлені β_1 -рецептори, які спричиняють тільки збуджуючі ефекти, а в судинах є різні види адренорецепторів, які спричиняють різні ефекти: β_1 -рецептори – збуджуючі, β_2 -рецептори – гальмівні [7, 8]. β -Рецептори більш чутливі до адреналіну, ніж β -рецептори [1].

Введення кофеїну спричинило підвищення ЧСС лише у контрольних щурів – на $11,5 \pm 1,1$ % ($p < 0,05$) (табл. 2). Це є прогнозований результат на надлишок молекул адреналіну, які секретували з наднирників під впливом збудження симпатичної системи.

Неочікуваним, на перший погляд, було те, що у алкоголізованих тварин ЧСС не змінилася: підвищення на $1,5 \pm 0,8$ % не є статистично значущим ($p = 0,165$) (табл. 2, рис. 1). Отже, можна стверджувати, що у алкоголізованому організмі серце в меншій мірі реагує на стресові ситуації. Причини такого зменшення можна зрозуміти, якщо дотримуватися припущення про зменшення у алкоголізованому організмі β_1 -рецепторів.

На запропонованій нами схемі підвищену секрецію адреналіну під впливом кофеїну відтворено збільшенням точечок, наприклад, на 1 штуку. У здоровому організмі це призведе до зростання сумарного ефекту до 11 (за певний проміжок часу 10 рецепторів зв'яжуться зі своїми лігандами по одному разу, а 1 рецептор – два рази) (рис. 1Ав). А у алкоголізованому організмі така ж сама додаткова кількість молекул адреналіну призведе до зростання сумарного ефекту до 13 (рис. 1Бв). Іншими словами, у здорових тварин приріст величини ЧСС на 1/10, а у алкоголізованих – лише на 1/12 (у здорових тварин приріст ЧСС на $11,5 \pm 1,1$ %, а у алкоголізованих – на $1,5 \pm 0,8$ %). Але при цьому величина ЧСС все одно залишиться більшою у алкоголізованих тварин: $389,6 \pm 10,6$ хв⁻¹ проти $335,4 \pm 9,5$ хв⁻¹ (табл. 2).

Вплив кофеїну на АТ

Під впливом кофеїну АТ в двох групах змінювався у протилежних напрямках: у контрольних зменшувався на $5,6 \pm 0,9$ % ($p < 0,05$); а у алкоголізованих – навпаки, підвищувався на $12,1 \pm 1,0$ % ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 1).

Зменшення АТ під впливом кофеїну у контрольних щурів ми апріорі приймаємо за норму. Вочевидь, таку реакцію треба розглядати як відповідь судин на збільшення ЧСС (і хвилинного об'єму крові) задля збереження сталості об'ємної швидкості крові – кількості крові, яка проходить за хвилину через поперечний зріз ділянки судинного русла. А у алкоголізованих тварин підвищення АТ під впливом кофеїну вочевидь треба сприймати як результат викривлення адренергічних механізмів регуляції під хронічною дією етанолу. Але зміни АТ не підлягають аналізу у рамках даного дослідження.

Вплив на ЧСС блокади β_1 -рецепторів на фоні введення кофеїну

Якщо окрема блокада β_1 -рецепторів у контрольних тварин знижувала ЧСС на $7,5 \pm 0,7$ %, а кофеїн – навпаки, прискорював ЧСС на $11,5 \pm 1,1$ %, то при сумісному введенні їх протилежні хронотропні ефекти якби частково нівелювали один одного, і в результаті ЧСС практично не змінювалася і залишалася майже такою ж ($307,0 \pm 8,2$ хв⁻¹), як і у стані спокою ($300,8 \pm 6,7$ хв⁻¹) (табл. 2), бо приріст на $2,0 \pm 0,7$ % не був статистично значимим: $p = 0,11$.

На схемі це відтворено наступним чином: додаткова секреція адреналіну позначена додатковою точечкою, а виключення певної частини β_1 -рецепторів позначено хрестиком на рецепторі (рис. 1Аг). У підсумку умовний сумарний ефект 10 (тобто практично такий же, як у стані спокою, без усіляких впливів).

Якщо у алкоголізованих тварин окрема блокада β_1 -рецепторів знижувала ЧСС на $15,5 \pm 1,1$ %, а кофеїн практично не впливав на ЧСС (підвищення на $1,5 \pm 0,8$ % не було статистично значимим), то сумісне їх введення призводило все ж таки до зниження ЧСС, але менш вираженого: на $4,8 \pm 1,0$ % ($p < 0,05$) (табл. 2). Характерно, що при цьому, на відміну від контрольних щурів, ЧСС у алкоголізованих тварин становилася навіть меншою ($352,4 \pm 8,9$ хв⁻¹), ніж у стані фізіологічного спокою ($383,8 \pm 6,5$ хв⁻¹) (табл. 2). Це ще раз свідчить про замалу вихідну кількість β_1 -рецепторів і переважаючі вихідні впливи адреналіну.

Ця ситуація відтворена на схемі (рис. 1Бв). Так як вихідна кількість β_1 -рецепторів замала (всього 6 проти 10 у контрольних), а вихідна кількість адреналіну більша (12 точечок проти 10 у контрольних), то виключення однаковою дозою блокатору однакової кількості рецепторів (одного) у алкоголізованих тварин призведе до відносно більшого у відсотках ефекту (1/6 проти 1/10 у контрольних), а секреція додаткових молекул адреналіну (додаткова одна точечка) дає меншу прибавку у алкоголізованих тварин (1/12 проти 1/10 у контрольних). Отже, сумарний ефект у алкоголізованих тварин дорівнює умовним 11 одиницям, що є менше, ніж у стані фізіологічного спокою (12 одиниць).

Вплив на АТ блокади β_1 -рецепторів на фоні введення кофеїну

Якщо у контрольних тварин уповільнення ЧСС, спричинене блокадою β_1 -рецепторів, викликало зниження АТ на $8,8 \pm 0,7$ %, а введення кофеїну викликало зниження АТ на $5,6 \pm 0,9$ %, то логічно було б очікувати, що при їх сумісному впливі два гіпотензивних ефекти повинні б були інтегруватися і давати ще більшу гіпотензію. Але насправді сумація не відбулася. Сумарний вплив блокатору і кофеїну призвів до зниження АТ всього на $7,5 \pm 0,7$ %, тобто практично в такій же мірі, як і окремий вплив блокатору β_1 -рецепторів (табл. 2). Іншими словами,

існує певна межа зниження АТ, сумісна з нормальною життєдіяльністю організму. Вочевидь, це свідчить про високу здатність судин компенсувати зниження ЧСС (і хвилиного об'єму крові) зміною свого тону.

Якщо у алкоголізованих тварин блокада β_1 -рецепторів (і послідує уповільнення ЧСС) спричиняла зниження АТ на $3,6 \pm 0,3$ %, а введення кофеїну – навпаки, приводило до зростання АТ на $12,1 \pm 1,0$ %, то логічно було б очікувати, що при їх сумісному впливові гіпотензивний і гіпертензивний ефекти частково нівелюють один одного, і в результаті буде переважати гіпертензивний ефект. Але насправді ми спостерігали тенденцію до ще більшого зниження АТ: на $5,5 \pm 1,0$ % ($p=0,096$). Це ще раз свідчить про викривлення адренергічних механізмів у регуляції у алкоголізованому організмі.

Зазначимо, що запропонована візуалізація у вигляді віртуальних рецепторів і лігандів допомогла зрозуміти і пояснити такі факти у алкоголізованому організмі, які здавалися, на перший погляд, парадоксальними:

- чому у спокої ЧСС більша, ніж у здорових,
- чому адреналін практично не підвищує ЧСС, на відміну від здорових особин;
- чому блокада β_1 -рецепторів, хоча у відсотковому значенні більш ефективна, ніж у здорових, але все одно не здатна відновити нормальну ЧСС;
- чому блокада β_1 -рецепторів на фоні збудження симпато-адреналової системи є більш ефективною, ніж у здорових.

Ці «чому» можуть бути пояснені, якщо прийняти припущення, що у алкоголізованому організмі змінений вихідний стан адренергічної регуляції: збільшена базальна секреція адреналіну і зменшена кількість β_1 -рецепторів в серці.

Співставлення отриманих нами результатів з даними інших дослідників виявило певне збігання. Так, показано, що у хронічно алкоголізованих мавп адренергічна регуляція кардіоміоцитів змінюється складним чином: зменшується кількість β_1 -адренорецепторів на 23-42 % (в залежності від кількості споживаного алкоголю), але збільшується кількість β_3 -адренорецепторів на 46-85 %, що приводить до аномальної реакції кардіоміоцитів на катехоламіни (гальмування розвитку скорочення і розслаблення) і сприяє розвитку кардіоміопатії [32]. Динаміка розвитку хронічного алкоголізму така: на перших етапах надмірно підвищена норадренергічна нервова сигналізація [17], активуються симпато-адреналова і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова системи [13]. В результаті збільшується частота імпульсації по симпатичних волокнах, збільшується викид норадреналіну з нервових терміналей і адреналіну з наднирників. В подальшому, в результаті викиду надлишку катехоламінів, за принципом негативного

зворотного зв'язку, адаптивно зменшується кількість периферичних адренорецепторів в організмі [32]. Також спостерігається десентизація рецепторів, тобто зменшення спорідненості до адреналіну. Причому десентизація найбільш характерна саме для β -рецепторів. Вона відбувається на різних рівнях сигнального шляху: на рівні рецептору, аденілатциклази, фосфодіестерази [1], на рівні каналів (зменшується синтез всіх трьох субодиниць калієвих каналів) [28]. Про знесилення адренергічних механізмів у хронічно алкоголізованих пацієнтів свідчить і їх незмога адекватно реагувати на стреси, яку іноді помилково називають стійкістю до стресів [20, 29]. Можливо, саме через знесилення адренергічних механізмів і вичерпання можливостей збільшувати додаткову секрецію адреналіну і в нашому експерименті у алкоголізованих щурів ЧСС практично не змінювалася у відповідь на введення кофеїну.

ВИСНОВКИ

1. У примусово, протягом 120 днів, алкоголізованих щурів ЧСС підвищена на $27,6 \pm 2,5$ %, у порівнянні з контрольними тваринами ($383,8 \pm 12,9$ хв⁻¹ проти $300,8 \pm 8,7$ хв⁻¹).
2. Введення кофеїну у контрольних щурів спричиняє зростання ЧСС на $11,5 \pm 1,1$ %, а у алкоголізованих – не впливає на цей показник.
3. Блокада β_1 -рецепторів у контрольних щурів спричиняє зниження ЧСС на $7,5 \pm 0,7$ %, а у алкоголізованих – на $15,5 \pm 1,1$ %.
4. Блокада β_1 -рецепторів на фоні введення кофеїну у контрольних щурів не змінює ЧСС, а у алкоголізованих призводить до зниження ЧСС на $4,8 \pm 1,0$ %.
5. Припускається, що у алкоголізованих щурів збільшена базальна секреція адреналіну і зменшена кількість β_1 -рецепторів, у порівнянні з контрольними.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адренергические рецепторы и синапсы. URL: http://sportwiki.to/Адренергические_рецепторы_и_синапсы (дата звернення 07.02.2017).
2. Бета-адреноблокаторы. URL: <http://pharmabook.net/vegetotropnye-sredstva/> (дата звернення 07.02.2017).
3. Бортникова А.К., Панова Т.И., Казаков В.Н. Влияние уровня гликемии на потребление этанола и глюкозы алкогользависимыми крысами // Университетская клиника. 2013. Т. 9, № 2. С. 169-173.

4. Евдокимова О.В. Зависимость изменения экспрессии ранних генов *c-fos* и *c-jun* в миокарде крыс при кратковременном действии стрессоров от тиреоидного статуса организма // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. № 2. С. 32-36.
5. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Ляхи др. – Донецк: Издатель Папакица Е.К., 2006. 211 с.
6. Список стран по потреблению алкоголя на человека. ВОЗ.2011.URL: <http://dic.academic.ru/> (дата звернення 07.02.2017).
7. β_1 -Adrenergic Receptor Signaling Activates the Epithelial Calcium Channel, Transient Receptor Potential Vanilloid Type 5 (TRPV5), via the Protein Kinase A Pathway/ E.A.E. van der Hagen et al. // J Biol Chem. 2014. Vol. 289, No. 26. P. 18489-18496.
8. Amanfu R.K., Saucerman J.J. Modeling the Effects of β_1 -Adrenergic Receptor Blockers and Polymorphisms on Cardiac Myocyte Ca^{2+} Handling// Mol Pharmacol. 2014. Vol. 86, No. 2. P. 222-230.
9. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Outcomes After Septal Reduction Therapy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy/ M. Liebrechts et al. // JACC Heart Fail. 2015. Vol. 3, No. 11. P. 896-905.
10. Burnstock G. Purinergic signalling in endocrine organs // Purinergic Signal. 2014. Vol. 10, No. 1. P.189-231.
11. Caffeine-Induced Activated Glucocorticoid Metabolism in the Hippocampus Causes Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Inhibition in Fetal Rats/ D. Xu et al. // PLoS One. 2012. Vol. 7, No. 9. e 44497.URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (дата звернення 07.02.2017).
12. Caffeine Inhibits the Activation of Hepatic Stellate Cells Induced by Acetaldehyde via Adenosine A2A Receptor Mediated by the cAMP/PKA/SRC/ERK1/2/P38 MAPK Signal Pathway/ H. Wang et al. // PLoS One. 2014. Vol. 9, No. 3. e92482.URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (дата звернення 07.02.2017).
13. Chopra K. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities / K. Chopra, V.Tiwari // Br J Clin Pharmacol. 2012. Vol. 73, No. 3. P. 348-362.
14. Chronic stress enhances progression of periodontitis via β_1 -adrenergic signaling: a potential target for periodontal disease therapy/L. Huaixiu, X. Minguang, W. Feng // Exp Mol Med. 2014. Vol. 46, No. 10. e118.URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (дата звернення 07.02.2017).
15. Different mechanisms for histone acetylation by ethanol and its metabolite acetate in rat primary hepatocytes/ S.D.Shukla et. al. // J Pharmacol Exp Ther. 2015. Vol. 354, No. 1. P. 18-23.
16. DNA co-methylation modules in postmortem prefrontal cortex tissues of European Australians with alcohol use disorders/ F. Wang et al.//Sci Rep. 2016. Vol. 6. e19430.URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (дата звернення 07.02.2017).
17. Fitzgerald P.J. Elevated Norepinephrine may be a Unifying Etiological Factor in the Abuse of a Broad Range of Substances: Alcohol, Nicotine, Marijuana, Heroin, Cocaine, and Caffeine // Subst Abuse. 2013. No.7. P. 171-183.
18. FOLFOX chemotherapy as a cause of ventricular septal rupture after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? / M. Liebrechts et al. // Int J Cardiol. 2016. Vol. 207. P. 208-210.
19. Heart ventricles specific stress-induced changes in β -adrenoceptors and muscarinic receptors / A. Tillinger, M. Novakova, O. Krizanova//Gen Physiol Biophys. 2014. Vol. 33, No. 3. P. 357-364.
20. Higley A.E. Treatment of Alcohol Dependence With Drug Antagonists of the Stress Response / A.E. Higley, G.F. Koob, B.J. Mason // Alcohol Res. 2012. Vol. 34, No. 4. P. 516-521.
21. Histone Deacetylase Gene Expression Following Binge Alcohol Consumption in Rats and Humans / J.A.Lopez-Moreno et. al. // Alcohol Clin Exp Res. 2015. Vol. 39, No. 10. P. 1939-1950.
22. Increased DNA methylation in the livers of patients with alcoholic hepatitis / H. Shen, et. al. // Exp Mol Pathol. 2015. Vol. 99, No. 2. P. 326-329.
23. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? Review // J Intern Med. 2015. Vol. 278, No. 3. P. 238-250.
24. Kyzar E.J., Pandey S.C. Molecular mechanisms of synaptic remodeling in alcoholism // Neurosci Lett. 2015. No. 601. P. 11-19.
25. Mustard J. A. The buzz on caffeine in invertebrates: effects on behavior and molecular mechanisms // Cell Mol Life Sci. 2014. Vol. 71, No. 8. P. 1375-1382.
26. Natarajan S.K., Pachunka J.M., Mott J.L. Role of microRNAs in Alcohol-Induced Multi-Organ Injury. Review // Biomolecules. 2015. Vol. 5, No. 4. P. 3309-3338.
27. Olini N., Kurth S., Huber R. The Effects of Caffeine on Sleep and Maturational Markers in the Rat.// PLoS One. 2013. Vol. 8, No. 9. e 72539. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (дата звернення 07.02.2017).
28. Reductions in the cardiac transient outward K^+ current I_{to} caused by chronic β -adrenergic receptor stimulation are partly rescued by inhibition of nuclear factor κB / B.K. Panama et al. // J Biol Chem. 2016. Vol. 291. No. 8. P. 4156-4165.
29. Resilience to Meet the Challenge of Addiction: Psychobiology and Clinical Considerations/ T.N. Alim et al. // Alcohol Res. 2012. Vol. 34, No. 4. P. 506-515.
30. The effect of caffeine on glucose kinetics in humans – influence of adrenaline/ D.S. Battram et al. // J Physiol. 2005. Vol. 569, Pt. 1. P. 347-355.
31. Transcoronary ethanol ablation for incessant ventricular tachycardia: a salvage technique when faced with left ventricular thrombus/ A. Frontera et al. // Neth Heart J. 2015. Vol. 23, No. 11. P. 555-556.
32. Up-Regulation and Functional Effect of Cardiac β_3 -Adrenoreceptors In Alcoholic Monkeys/ H.-J. Cheng et al. // Alcohol Clin Exp Res. 2010. Vol. 34, No. 7. P. 1171-1181.

Отримано: 07.07.2017

ИЗМЕНЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОЙ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Панова Т.І., Кошельник М.І., Щербак С.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Под хроническим воздействием этаноламеняется экспрессия генов, в которых содержится информация о синтезе молекул адренорецепторов, ферментов синтеза адреналина. Но неизвестны работы, в которых бы исследовались системные проявления таких изменений. Вероятно искривление действия препаратов адренергического действия в алкоголизированном организме.

Цель: исследовать адренергическую регуляцию частоты сердечных сокращений у алкоголизованных крыс путём варьирования количества β_1 -рецепторов и количества их лигандов.

Материалы и методы. У контрольных (n=10) и хронически, в течение 120 дней, алкоголизованных (n=10) крыс варьировали количество β_1 -адренорецепторов (путём введения селективного блокатора конкоркора – 0,28 мг/кг) и количество адреналина в крови (путём активации симпато-адреналовой системы после введения кофеин-бензоат натрия – 7,14 мг/кг). Конкоркор и кофеин вводили отдельно и вместе. Регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) с помощью сфигмоманометра. Результаты обрабатывали в пакете *MedStat*.

Результаты. У хронически алкоголизованных крыс ЧСС на 27,6±2,5% выше, чем у контрольных (383,8±12,9 мин⁻¹ против 300,8±8,7 мин⁻¹). Введение кофеина у контрольных крыс приводит к росту ЧСС на 11,5±1,1 % (до 335,4±9,5 мин⁻¹), а у алкоголизованных – не влияет на этот показатель (389,6±12,6 мин⁻¹). Блокада β_1 -рецепторов у контрольных крыс приводит к снижению ЧСС на 7,5±0,7 % (до 278,2±7,9 мин⁻¹), а у алкоголизованных – на 15,5 1,1 % (до 324,4± 9,3 мин⁻¹). При совместном введении блокатор β_1 -рецепторов и кофеин у контрольных крыс нивелировали противоположные эффекты друг друга, и ЧСС оставалась прежней (307,0 8,2 мин⁻¹); а у алкоголизованных животных это приводило к снижению ЧСС на 4,8±1,0 % (до 365,4±10,9 мин⁻¹).

Выводы. Предполагается, что у алкоголизованных крыс увеличена базальная секреция адреналина и уменьшено количество β_1 -рецепторов, по сравнению с контрольными.

Ключевые слова: алкоголизованные крысы, частота сердечных сокращений, блокада β_1 -рецепторов, кофеиновый стресс, адреналин.

THE CHANGES OF HUMORAL ADRENERGIC REGULATION OF HEART IN ALCOHOL-TREATED RATS

Panova T.I., Koshelnyk M.I., Scherbak S.N.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Under the chronic influence of ethanol the genes expression is changed which contain the information about synthesis of adrenergic receptors, epinephrine enzymes. However studies of the systemic manifestations of these changes are unknown. The distortion of the adrenergic drugs effect in an alcohol-treated organism is probable.

Objective: to investigate the adrenergic regulation of the heart in alcohol-treated rates by means of variation of the number of β_1 receptors and their ligands.

Materials and methods. In control (n=10) and alcohol-treated rats chronically for 120 days (n=10) the number of β_1 -adrenergic receptors (by means of administration of concorcor selective blocker – 0,28 mg/kg) and the quantity of epinephrine in the blood (by means of activation of sympathoadrenal system after sodium caffeine-benzoate injection – 7,14 mg/kg) were varied. The concor cor and caffeine were administered separately and together. The heart rate (HR) was recorded with the help of sphygmomanometer. The results were processed by using *MedStat* package.

Results. In alcohol-treated rats chronically the HR is 27,6±2,5% higher than in the control ones (383,8±12,9 min⁻¹ and 300,8±8,7 min⁻¹). The caffeine administration leads to an increase in heart rate by 11,5±1,1 % in control rats (up to 335,4±9,5 min⁻¹) while it doesn't affect this index in alcohol-treated rats (389,6±12,6 min⁻¹). The blockade of β_1 receptors leads to a decrease in the HR by 7,5±0,7 % (up to 278,2±7,9 min⁻¹) in control rats and by 15,5±1,1 % (up to 324,4±9,3 min⁻¹) in alcohol-treated rats. When co-administration the β_1 receptors blocker and caffeine have nivalated the opposite effects of each other in the control rats and HR remained the same (307,0±8,2 min⁻¹); this has resulted in a decrease in the HR by 4,8±1,0 % (up to 365,4±10,9 min⁻¹) in alcohol-treated animals.

Conclusions. It is assumed that the basal secretion of epinephrine is increased and the number of β_1 receptors is decreased in alcohol-treated rats compared to control ones.

Key words: alcohol-treated rats, heart rate, β_1 receptors blockade, caffeine stress, epinephrine.