

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.331.1-092:612.08

# ПИТОМИЙ ВНЕСОК НЕРВОВИХ І ГУМОРАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ У РОЗВИТОК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ РІЗНОГО ПАТОГЕНЕЗУ: ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ ОЖИРІННЯ І АЛКОГОЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У ЩУРІВ



Кошельник Михайло Іванович,  
e-mail: kom.mischael@gmail.com

<sup>1</sup>Кошельник М.І., <sup>1</sup>Панова Т.І., <sup>1</sup>Щербак С.М., <sup>2</sup>Бортнікова Г.К., <sup>1</sup>Карвацький І.М., <sup>1</sup>Можеїтова О.А., <sup>1</sup>Мороз О.Ф.

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет імені М. Горького

**Резюме.** Для подолання гіпертонії у клініці застосовують препарати, які залучують різні механізми пониження артеріального тиску – нервові, гуморальні. Невідомо, чому у різних пацієнтів ці препарати мають різну ефективність. Висувається припущення, що причина в тому, що при гіпертензії різної етіології нервова і гуморальна ланки регуляції артеріального тиску ушкоджуються в неоднаковій мірі. У щурів протягом 4 місяців моделювали хронічну гіпертонію різного патогенезу: при алкоголізмі (n=10) і метаболічному ожирінні (n=10). Емоційний стрес моделювали шляхом введення кофеїну. Потім вводили гіпотензивні препарати різних механізмів дії: конкор кор (блокатор бета<sub>1</sub>-адренорецепторів), доксазозин (блокатор альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів), престаріум (інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту) по окремої і на фоні кофеїнового стресу. Реєстрували артеріальний тиск на хвості і частоту серцевих скорочень за допомогою сфігмоманометра. У алкогользалежних щурів інгібітор АПФ престаріум знижав тиск на 17,0±1,5 %, а блокатори адренорецепторів – лише на 3,6±0,3 % (конкор кор) і 9,9±0,9 % (доксазозин). На фоні викиду адреналіну, спричиненого кофеїном, ця тенденція зберігалася: престаріум знижав тиск на 22,9±2,0 %, конкор кор – на 9,9±0,9 %, доксазозин – на 12,5±1,1 %. У щурів з ожирінням блокатори адренорецепторів знижали тиск на 20,3±2,2 % (конкор кор) і 12,8±1,0 % (доксазозин), а інгібітор АПФ – тільки на 8,2±0,8 %. На фоні викиду адреналіну, спричиненого кофеїном, ця різниця зберігалася: конкор кор і доксазозин знижали тиск на 23,8±2,0 % і 19,8±1,8 %, відповідно; а престаріум – на 16,0±1,5 %. У контрольних щурів потужність гіпотензивних ефектів була приблизно однаковою для препаратів всіх механізмів дії: і гуморального (престаріум) 10,5±1,0 %, і нервового (конкор кор і доксазозин) 8,8±0,7 % і 11,4±1,0 %. На фоні кофеїнового стресу співвідношення були такими: 6,6±0,6 %, 1,9±0,2 %, 4,7±0,4 %. Конкор кор завжди спричиняв зниження частоти пульсу, а доксазозин і престаріум – зростання.

**Ключові слова:** гіпертензія, алкоголь, кофеїн, сфігмоманометр.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія – найпоширеніша нозологія сучасності. Необхідність лікарської корекції високого артеріального тиску (АТ) – одна з найчастіше виникаючих проблем у клінічній практиці. Згідно наказу МОЗ України № 34 від 15.01.2014 р., для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) використовують

антигіпертензивні препарати І ряду з доведеною ефективністю. Це діуретики, антагоністи кальцієвих каналів, блокатори бета-адренорецепторів, блокатори рецепторів ангіотензину, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, та їх комбінації. При неможливості нормалізації АГ за допомогою препаратів І ряду, додатково призначають

препарати II ряду. Це блокатори альфа-адренорецепторів, препарати центральної дії, агоністи імідазолінових рецепторів, блокатори реніну, алкалоїди раувольфії. Мішені і механізми дії у всіх цих речовин різні. Ранжування препаратів за ступенем ефективності невідоме.

За свідченнями практикуючих лікарів, у різних пацієнтів із гіпертензією ступінь ефективності кожного з препаратів може бути різним. Традиційно це пояснюється індивідуальними особливостями людей. Наперед прогнозувати, який з препаратів буде найефективнішим для кожного конкретного пацієнта, неможливо. Тому лікарю на практиці доводиться підбирати препарат шляхом проб, міняти препарати до тих пір, доки не натрапить на найбільш придатний для конкретного пацієнта. Такий шлях, по-перше, є матеріально затратним для пацієнта, а по-друге (і найважливіше), призводить до втрати дорогоцінного часу. Особливо це небезпечно в умовах критично швидкого підйому артеріального тиску, наприклад, при емоційному стресі. У хворих на гіпертензію на фоні емоційного напруження систолічний тиск може сягати дуже високих значень: 200-220 мм рт.ст.

Отже, на сьогодні є актуальним пошук ознак, які б допомогли наперед прогнозувати індивідуальний відгук конкретного пацієнта на той чи інший гіпотензивний препарат.

Виходячи із фізіологічних уявлень, що кожна група препаратів задіє різні механізми, ми висунули робочу гіпотезу, що індивідуальний відгук (тобто ефективність препарату) напряму залежить від ступеню ушкодження / цілісності того механізму, який є мішенню відповідного препарату.

Для перевірки цієї гіпотези ми змоделювали на щурах хронічну гіпертензію різного патогенезу: при метаболічному ожирінні і алкогольній залежності. Перевагу цим моделям віддали з двох причин: по-перше, гіпертензія є обов'язковим компонентом обох патологій [14, 15, 19]; по-друге, алкоголізм і ожиріння надзвичайно поширені у сучасному суспільстві [28].

Згідно даних літератури, при цих патологіях ушкодження зазнають однакові ланки функціональної системи регуляції артеріального тиску: і вегетативна нервова, ефекти якої у магістральних сосудах реалізуються переважно через альфа<sub>1</sub>-адренорецептори [25, 30, 31], а в серці – через бета<sub>1</sub>-адренорецептори [4, 5]; і гуморальна (насамперед, ангіотензинова) [7]. Але про відносну ступінь ушкодження кожної з ланок ми не знайшли досліджень у ресурсах *PubMed*.

**Мета дослідження** – порівняти ефективність блокади альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів, бета<sub>1</sub>-адренорецепторів, інгібування ангіотензин-перетворюючого ферменту для нормалізації артеріального тиску на фоні кофеїнового (моделі емоційного) стресу у щурів з гіпертензією різної етіології: метаболічного ожиріння і алкогольної залежності.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано на 30 самцях білих лабораторних щурів у весняно-літній період. Дотримувалися вимог Хельсінської угоди “Про гуманне відношення до тварин”, “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою метою” (м. Страсбург, 1986). Тварин

утримували у стандартних умовах віварію, на стандартизованих збалансованих комбікормах. Експеримент носив хронічний характер, тривав 127 днів. На початку експерименту вік щурів був 5-6 місяців, початкова вага 190-220 г.

Перший етап експерименту – підготовчий – тривав 120 днів. У 1-й і у 120-й дні експерименту проводили антропометричні вимірювання (ваги, довжини, окружності грудної клітини, окружності живота), функціональні вимірювання (артеріального тиску і частоти серцевих скорочень). Окружність грудної клітини (ОГ) вимірювали безпосередньо за передніми кінцівками, окружність живота (ОЖ) – перед задніми лапами. За довжину приймали назо-анальну довжину. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою “ІМТ = вага / довжина<sup>2</sup>” та співвідношення ОЖ/ОГ [8].

АТ і ЧСС вимірювали у Інституті фармакології і токсикології НАМН України. Використовували сфігмоманометр “*Sphygmomanometer S-2, Version: 6,96*” (виробник *Hugo Sachs Elektronik*, Німеччина). Висловлюємо щирі подяки професору Н.М. Серединській за допомогу у вимірюванні АТ і ЧСС.

Щури були поділені на 3 групи, по 10 у кожній.

1 група (n=10) – контрольна – протягом 120 днів двічі на добу отримувала по 1,5 мл 0,9 % NaCl перорально. Доступ до стандартизованих кормів і чистої води – вільний.

2 група (n=10) – 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. Кожен день відмічали кількість випитого алкоголю. Доступ до кормів – вільний. Корми – стандартизовані. Критерієм сформованої алкогольної залежності були стабілізація потягу до етанолу протягом декількох тижнів, навіть у умовах вільного вибору питва [1].

3 група (n=10) – протягом 120 днів піддавалася примусовому надлишковому годуванню. Для цього двічі на день (в 8-00 год і в 15-00 год) щурам через зонд перорально вводили по 1,5 мл пальмової олії, а потім у клітку клали білий м'який хліб, з розрахунку 50 г на одну тварину. Доступ до стандартизованих кормів і чистої води – вільний.

На другому етапі експерименту один раз на добу щури отримували перорально один з гіпотензивних препаратів. У якості селективного блокатора альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів використали доксазозин (ТОВ “ДЗ “ГНЦЛС”, Харків, Україна) у дозі 0,46 мг/кг. У якості селективного блокатора бета<sub>1</sub>-адренорецепторів використали конкоркор (діюча речовина бісопролол) (*Nycomed*, Німеччина) у дозі 0,28 мг/кг. У якості інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) використали престаріум (діюча речовина периндоприл) (Лабораторія Серв'є індастрі, Франція) у дозі 0,29 мг/кг.

Для відтворення кофеїнового (моделі емоційного) стресу вводили кофеїн-бензоат натрію (ПАТ НВЦ “Борщівський ХФЗ”, Україна) у дозі 7,14 мг/кг.

Використовували дози, рекомендовані виробником.

З метою максимального наближення цих експериментальних моделей до клінічних ситуацій, гіпотензивні

препарати також вводили і на фоні попереднього однократного введення кофеїну. Введення кофеїну в експерименті застосовується для відтворення емоційного збудження. Кофеїн вивільняє кальцій з внутрішньоклітинних депо, інгібує фермент фосфодіестеразу [22], що призводить до накопичення всередині клітин аденозинмонофосфату (АМФ) [12]. АМФ підсилює глікогеноліз, стимулює метаболізм клітини, що сприяє процесам збудження. Також кофеїн блокує пуринові (аденозинові А1 та А2) рецептори [12, 16, 22], тим самим збільшує в клітині кількість цАМФ і зменшує прояви гальмування. Підвищення загальної активності мозку під дією кофеїну зафіксовано за допомогою електроенцефалографії [23]. Кофеїн спричиняє активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи з викидом глюкокортикоїдів шляхом здатності метилувати ген ДНК, відповідний за ферменти синтезу глюкокортикоїдів [11]. Кофеїн активує симпатно-адреналову систему і проковує підсилення виникнення емоційного напруження, екзоцитоз норадреналіну з нервових терміналей, секрецію адреналіну з наднирників [10, 27]. Важливо, що кількість і швидкість секреції адреналіну з наднирників у цьому випадку є більш природними, 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 модулює ефекти лігандів цих рецепторів. Тому в експерименті кофеїновий стрес має ряд переваг перед адреналовим стресом, адже дозволяє вичленили і відтворити саме емоційну компоненту, як першопричину стресу, що характерно для сучасної людини. Найчастіше у клінічній практиці пацієнтам з хронічною гіпертензією доводиться приймати гіпотензивні препарати саме на фоні емоційних потрясінь, які і спричиняють високі цифри артеріального тиску. Крім того, вживання кофе, чаю, які містять високі дози кофеїну, також є невід'ємною складовою життя сучасної людини.

Для кожного щура другий етап тривав 7 днів. Схема була такою:

- в перший день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили блокатор альфа<sub>1</sub>-аренорецепторів доксазозин і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС. Інтервалу 1 год 30 хв обрали тому, що, за інструкцією виробника, саме у цей час спостерігається максимальна концентрація препарату у крові;
- в другий день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили кофеїн і через 30 хв знову вимі-

рювали АТ і ЧСС. Потім на цьому фоні вводили блокатор альфа<sub>1</sub>-аренорецепторів доксазозин і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС;

- в третій день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили блокатор бета<sub>1</sub>-аренорецепторів конкор кор і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС;
- в четвертий день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили кофеїн і через 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС. Потім на цьому фоні вводили блокатор бета<sub>1</sub>-аренорецепторів конкор кор і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС;
- в п'ятий день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили інгібітор АПФ престаріум і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС;
- в шостий день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили кофеїн і через 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС. Потім на цьому фоні вводили інгібітор АПФ престаріум і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС.

При обробці результатів експериментів використовували пакет *MedStat* [2].

Так як розподіл значень параметрів, що вивчалися, не відрізнявся від нормального, то були застосовані параметричні методи статистичного аналізу. Для представлення даних в роботі наводиться середнє значення і помилка середнього  $M \pm m$  (мм рт. ст., а також хв<sup>-1</sup>).

У ході дисперсійного аналізу були представлені парні порівняння середніх у зв'язаних та незв'язаних групах з використанням критерія Стьюдента, множинні порівняння за методом Шеффе. Для вивчення сили зв'язку між параметрами артеріального тиску і ступеню набору ваги або ступеню потягу до етанолу, в умовах вільного вибору, був застосований кореляційний метод Пірсона.

**Результати і їх обговорення.** У процесі порівняння попарно пов'язаних вибірок показників ваги щурів у різні періоди по групах, за допомогою критерію Стьюдента, було виявлено наступну динаміку. За 4 місяці підготовчого етапу контрольні щури першої групи збільшили свою вагу у 1,5 рази ( $p < 0,01$ ), алкоголізовані щури другої групи – у 1,3 рази ( $p < 0,01$ ), щури третьої групи збільшили вагу у 1,8 рази ( $p < 0,01$ ).

У 120-й день підсиленого годування антропометричні параметри щурів третьої групи відрізнялися від параметрів контрольних щурів першої групи: вага була більше на  $22,1 \pm 1,8$  % ( $p < 0,01$ ), окружність грудної клітини більше на  $12,7 \pm 0,5$  % ( $p < 0,01$ ), окружність живота більше

Таблиця 1.

Динаміка зміни антропометричних параметрів ( $M \pm m$ ) щурів за 120 днів

Параметр	Контрольні, n=10		Алкозалежні, n=10		З ожирінням, n=10	
	1 <sup>й</sup> день	120 <sup>й</sup> день	1 <sup>й</sup> день	120 <sup>й</sup> день	1 <sup>й</sup> день	120 <sup>й</sup> день
Вага, г	205,2 ± 11,6	303,8 ± 16,6	210,4 ± 11,8	270,5 ± 14,4 *	208,7 ± 10,4	370,8 ± 18,6 *
Довжина, см	18,6 ± 1,0	21,0 ± 1,1	18,7 ± 1,0	20,4 ± 1,0	18,4 ± 0,8	21,9 ± 1,2
ІМТ	5,93	6,89	6,02	6,50 *	6,16	7,73 *
ОГ, см	14,0 ± 0,6	16,5 ± 0,8	13,9 ± 0,6	15,5 ± 0,8	14,1 ± 0,7	18,6 ± 0,9 *
ОЖ, см	15,4 ± 0,7	18,2 ± 0,9	15,4 ± 0,8	16,2 ± 0,8 *	15,4 ± 0,8	20,4 ± 1,0 *
ОЖ/ОГ	1,10	1,10	1,11	1,05	1,09	1,10

Примітка: \* – виявлено статистично значущі відмінності від контрольної групи на рівні  $p < 0,01$

на  $12,1 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,01$ ), індекс маси тіла більше на  $0,84$  (табл. 1). Множинне порівняння антропометричних параметрів щурів різних груп наприкінці підготовчого етапу за методом Шеффе та порівняння із контрольною групою за критерієм Стьюдента показало статистично значущі відмінності між показниками груп,  $p < 0,01$ . Такі відмінності дозволяють стверджувати, що у щурів третьої групи внаслідок підсиленого годування розвилися ознаки метаболічного ожиріння. Значення інтегрального показника ОЖ/ОГ у тварин з ожирінням достовірно не відрізнялося від контрольних. Але все ж таки спостерігалась тенденція до його росту відносно контрольних значень.

У 120-й день примусової алкоголізації антропометричні параметри щурів другої групи також відрізнялися від параметрів контрольних щурів першої групи, але у інший бік: вага була менше на  $11 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,01$ ), окружність живота менше на  $11 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,01$ ), індекс маси тіла менше на  $0,39$  (табл. 1). Такі відмінності дозволяють стверджувати, що у щурів другої групи внаслідок алкоголізації розвилися ознаки дистрофії. Значення окружності грудної клітини і значення інтегрального показника ОЖ/ОГ у алкозалежних тварин достовірно не відрізнялися від контрольних. Спостерігалась лише тенденція до їх зменшення відносно контрольної групи, що було найбільш помітно при аналізі ОГ.

Через 120 днів примусової алкоголізації щури другої групи випивали по  $6,4 \pm 0,2$  мл / 100 г ваги в день. Після цього, на другому етапі експерименту, щурам була надана свобода вибору питва: у клітки були поміщені по дві напувалки: з чистою водою і  $10\%$  етанолом. В умовах вільного вибору щури 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 [1].

За допомогою критерію Стьюдента ми порівнювали середні показники артеріального тиску та ЧСС у пов'язан-

них вибірках груп щурів у динаміці. За 120 днів підготовчого етапу у всіх 30 щурів збільшився артеріальний тиск: у щурів 1-ї групи – на  $7,8 \pm 0,7\%$  на рівні  $p < 0,01$ , у щурів 2-ї групи – на  $16,7 \pm 1,5\%$  на рівні  $p < 0,01$ , у щурів 3-ї групи – на  $25,6 \pm 2,4\%$  на рівні  $p < 0,01$  (табл. 2). Підвищення тиску пояснюється збільшенням маси тіла, яке зумовлене віковими змінами. Адаже на початку експерименту вік тварин був 5-6 місяців, що відповідає молодому віку, періоду статевого дозрівання; а через 120 днів, відповідно, – 9-10 місяців, що відповідає дорослому віку, практично середині життя щура (вважається, що один рік життя щура відповідає приблизно 30 рокам людського життя). При збільшенні маси тіла збільшуються потреби організму у кровопостачанні і збільшується загальна довжина судинного русла. Відповідно, зростає і тиск, щоб задовольнити адекватне кровопостачання.

Порівняння із контрольною групою за критерієм Стьюдента показало, що приріст середніх показників тиску у алкоголізованих щурів з другої групи був у 2,1 рази більше ( $p < 0,01$ ), а у щурів з ожирінням з третьої групи – у 3,3 рази більше ( $p < 0,01$ ), ніж у контрольних щурів з першої групи. Кореляційний аналіз Пірсона виявив позитивний зв'язок середньої сили між показниками артеріального тиску та кількості випитого етанолу в умовах вільного вибору у тварин другої групи –  $0,63$ , та сильний позитивний зв'язок між показниками артеріального тиску та прибавки маси тіла у щурів третьої групи –  $0,72$ . Такий високий ступінь кореляції дозволяє вважати, що саме алкогольна залежність і метаболічне ожиріння є причиною підвищеного артеріального тиску.

За 120 днів підготовчого етапу частота серцевих скорочень у тварин зазнала таких змін. У контрольних щурів першої групи ЧСС не змінилася ( $p = 0,225$ ), у алкоголізованих тварин другої групи ЧСС зросла на  $27,1 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,01$ ), у щурів з ожирінням з третьої групи ЧСС не змінилася ( $p = 0,142$ ) (табл. 2). Порівняння із контрольною

Таблиця 2.

**Зміни артеріального тиску і частоти серцевих скорочень у щурів з метаболічним ожирінням і алкогольною залежністю у відповідь на введення гіпотензивних препаратів з різними механізмами дії: блокатору альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів (доксазину), блокатору бета<sub>1</sub>-адренорецепторів (конкор кору), інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту (престаріуму)**

Умови експерименту	1 група, n=10		2 група, n=10		3 група, n=10	
	АТ (M±m)	ЧСС (M±m)	АТ (M±m)	ЧСС (M±m)	АТ (M±m)	ЧСС (M±m)
	1-й етап: підготовчий – 120 днів					
	Фізіологічний розчин		Примусова алкоголізація		Надпшккове годування	
1-й день	80,9±1,2	309,5±9,2	82,6±1,0	302,0±9,1	79,6±1,1	307,4±11,1
120-й день	87,2±1,4 <sup>#</sup>	300,8±8,7	96,4±0,9 <sup>#*</sup>	383,8±12,9 <sup>#*</sup>	100,0±0,9 <sup>#*</sup>	310,0±8,0
Препарат:	2-й етап – введення препаратів					
Конкор кор	79,5±1,1 <sup>&amp;</sup>	278,2±7,9 <sup>&amp;</sup>	92,9±1,1 <sup>&amp;</sup>	324,4±9,3 <sup>&amp;</sup>	79,7±1,3 <sup>&amp;</sup>	300,8±9,6
Доксазозин	77,3±0,9 <sup>&amp;</sup>	330,7±11,0 <sup>&amp;</sup>	86,9±0,9 <sup>&amp;</sup>	409,5±11,4 <sup>&amp;</sup>	87,2±1,1 <sup>&amp;</sup>	345,3±10,8 <sup>&amp;</sup>
Престаріум	78,0±0,8 <sup>&amp;</sup>	341,4±9,9 <sup>&amp;</sup>	80,0±1,2 <sup>&amp;</sup>	440,3±13,1 <sup>&amp;</sup>	91,8±1,1 <sup>&amp;</sup>	326,2±8,1 <sup>&amp;</sup>
Кофеїн	82,3±1,3 <sup>&amp;</sup>	335,4±9,5 <sup>&amp;</sup>	101,1±1,5 <sup>&amp;</sup>	389,6±12,6	109,7±1,2 <sup>&amp;</sup>	352,1±10,2 <sup>&amp;</sup>
Конкор кор на фоні кофеїну	80,7±1,2	307,0±8,2 <sup>@</sup>	91,1±1,2 <sup>@</sup>	365,4±10,9 <sup>@</sup>	83,6±0,9 <sup>@</sup>	306,7±9,2 <sup>@</sup>
Доксазозин на фоні кофеїну	78,4±1,1 <sup>@</sup>	363,6±11,1 <sup>@</sup>	88,5±1,1 <sup>@</sup>	402,1±15,1	88,0±1,1 <sup>@</sup>	391,5±10,5 <sup>@</sup>
Престаріум на фоні кофеїну	76,9±1,2 <sup>@</sup>	342,9±10,2	77,9±1,3 <sup>@</sup>	423,4±14,8 <sup>@</sup>	92,2±1,5 <sup>@</sup>	366,7±10,4

**Примітки:** одиниці вимірювання АТ – мм рт. ст.; одиниці вимірювання ЧСС – хв<sup>-1</sup>;

\* – виявлено статистично значущі відмінності від контрольної групи на рівні  $p < 0,01$ ;

# – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи, у порівнянні з вимірюванням у перший день експерименту на рівні  $p < 0,01$ ;

& – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи у порівнянні з вимірюванням у 120-й день експерименту на рівні  $p < 0,01$ ;

@ – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи у порівнянні з вимірюванням після введення кофеїну на рівні  $p < 0,01$ .

групою за критерієм Стьюдента виявило, що пульс у щурів другої групи був у 1,3 рази більше ( $p < 0,01$ ), ніж у контрольних щурів першої групи. Кореляційний аналіз Пірсона виявив позитивний зв'язок середньої сили між показниками випитого станолу в умовах вільного вибору у тварин другої групи та ЧСС – 0,56. Це дозволяє вважати, що саме алкогольна залежність є причиною підвищення ЧСС. Прискорений пульс при хронічному алкоголізмі спостерігали багато дослідників і у експериментальних тварин, і у людей. Відсутність змін ЧСС у щурів з ожирінням, на перший погляд, є парадоксальною, адже традиційно вважається, що ожиріння спричиняє підвищення пульсу. Але, якщо виходити із загальнобіологічних уявлень про адаптаційну компенсаторну взаємодію двох складових однієї функціональної системи – серця і судин – можна припустити, що відсутність прискорення пульсу (а у трьох щурів – навіть зменшення ЧСС) може бути пристосувальною реакцією у відповідь на судинну гіпертензію.

У будь-якому випадку, відсутність тахікардії у щурів з ожирінням та її наявність у алкозалежних щурів (при наявності гіпертонії в обох групах) вказує, що для підтримки хвилиного об'єму крові (ХОК) у цих тварин різні механізми задіяні у неоднаковій мірі. Вочевидь, неоднакова задіяність спричинена неоднаковим ступенем ушкодження тих чи інших механізмів регуляції.

Усі три досліджувані гіпотензивні препарати спричиняли зменшення АТ, але в різних групах – у різному ступеню. Блокатори адренорецепторів конкор кор і доксазозин були більш ефективними у щурів з метаболічним ожирінням, а інгібітор АПФ престаріум – у алкогользалежних тварин. Ранжування ефективності для кожної групи виглядає так: при алкоголізмі ефект престаріуму > ефекту доксазозину > ефекту конкор кору; при метаболічному ожирінні ефект конкор кору > ефекту доксазозину > ефекту престаріуму.

Ілюстрацією такого твердження є такі числові викладки. У алкогользалежних тварин престаріум спричиняв зниження АТ на  $17,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,01$ ), доксазозин – на  $9,9 \pm 0,9$  % ( $p < 0,01$ ), конкор кор – на  $3,6 \pm 0,3$  % ( $p < 0,01$ ). У щурів з ожирінням конкор кор спричиняв зниження АТ на  $20,3 \pm 2,2$  % ( $p < 0,01$ ), доксазозин – на  $12,8 \pm 1,0$  % ( $p < 0,01$ ), престаріум – на  $8,2 \pm 0,8$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). Порівняння попарно середніх показників ступеню зниження артері-

ального тиску під дією окремих препаратів за допомогою критерію Стьюдента у цих двох групах тварин показало, що престаріум для алкогользалежних щурів у 2,1 рази ефективніше, ніж для щурів з ожирінням ( $p < 0,01$ ); а конкор кор для щурів з ожирінням у 4,6 рази ефективніше, ніж для алкогользалежних щурів ( $p < 0,01$ ).

У контрольних тварин гіпотензивна дія всіх трьох препаратів також мала місце: доксазозину на  $11,4 \pm 1,0$  % ( $p < 0,01$ ), престаріуму – на  $10,5 \pm 1,0$  % ( $p < 0,01$ ), конкор кору – на  $8,8 \pm 0,7$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). І хоча в описовому вигляді можна сказати, що у контрольних щурів ефект доксазозину > ефекту престаріуму > ефекту конкор кору, але статистично значущості це твердження не має, тому що ані множинне порівняння показників за методом Шеффе, ані попарне порівняння за допомогою критерію Стьюдента, не виявили достовірної різниці між ефектами трьох препаратів.

Для оцінки окремого ефекту препарату (конкор кору, доксазозину, престаріуму, кофеїну) за вихідне значення (за 100 %) приймали значення АТ і ЧСС у 120-й день підготовчого етапу.

Для оцінки сумісного ефекту препарату на фоні попередньо введеного кофеїну за вихідне значення (за 100 %) приймали значення АТ і ЧСС при окремому введенні кофеїну.

Хронотропний ефект досліджуваних препаратів аналізували по групах у попарних порівняннях показників до та після лікування окремим препаратом, за допомогою критерію Стьюдента. Виявлений ефект був різним, і навіть протилежним. Уповільнення пульсу спостерігали лише під дією конкор кору, і тільки в двох групах: у контрольних щурів – на  $7,5 \pm 0,7$  % ( $p < 0,01$ ), у алкогользалежних – на  $15,5 \pm 1,5$  % ( $p < 0,01$ ). Це досить очікуваний результат, адже конкор кор блокує бета<sub>1</sub>-рецептори, які і представлені в серці. Несподіваним стало те, що конкор кор не справив хронотропну дію на щурів з метаболічним ожирінням: зниження на  $3,3 \pm 0,5$  % не є статистично значущим ( $p = 0,287$ ) (табл. 3). Ми пропонуємо таке пояснення: можливо, у серці організму з ожирінням забагато бета<sub>1</sub>-адренорецепторів – тоді виключення певної кількості цих рецепторів невеликою дозою блокатора конкор кора не призводить до помітної зміни функції. До речі, якщо це положення прийняти за аксіому, тоді по-

Таблиця 3.

Ефективність гіпотензивних препаратів для щурів з гіпертонією різного патогенезу (алкогольна залежність і метаболічне ожиріння)

Препарат	Зміна АТ (M±m), %			Зміна ЧСС (M±m), %		
	1 група: контроль	2 група: алкозалежні	3 група: з ожирінням	1 група: контроль	2 група: алкозалежні	3 група: з ожирінням
Конкор кор	-8,8±0,7 <sup>к</sup>	-3,6±0,3 <sup>к</sup>	-20,3±2,2 <sup>к</sup>	-7,5±0,7 <sup>к</sup>	-15,5±1,5 <sup>к</sup>	-3,3±0,5
Доксазозин	-11,4±1,0 <sup>к</sup>	-9,9±0,9 <sup>к</sup>	-12,8±1,0 <sup>к</sup>	+9,9±0,9 <sup>к</sup>	+6,7±0,6 <sup>к</sup>	+11,0±1,0 <sup>к</sup>
Престаріум	-10,5±1,0 <sup>к</sup>	-17,0±1,5 <sup>к</sup>	-8,2±0,8 <sup>к</sup>	+13,5±1,3 <sup>к</sup>	+14,7±1,4 <sup>к</sup>	+5,2±0,4 <sup>к</sup>
Кофеїн	-5,6±0,5 <sup>к</sup>	+4,9±0,4 <sup>к</sup>	+9,7±0,9 <sup>к</sup>	+11,5±1,1 <sup>к</sup>	+1,5±0,5	+13,2±1,3 <sup>к</sup>
Конкор кор на фоні кофеїну	-1,9±0,2	-9,9±0,9 <sup>@</sup>	-23,8±2,0 <sup>@</sup>	-8,5±0,8 <sup>@</sup>	-6,6±0,6 <sup>@</sup>	-12,9±1,2 <sup>@</sup>
Доксазозин на фоні кофеїну	-4,7±0,4 <sup>@</sup>	-12,5±1,1 <sup>@</sup>	-19,8±1,8 <sup>@</sup>	+8,4±0,8 <sup>@</sup>	+3,2±0,4	+11,2±1,1 <sup>@</sup>
Престаріум на фоні кофеїну	-6,6±0,6 <sup>@</sup>	-22,9±2,0 <sup>@</sup>	-16,0±1,5 <sup>@</sup>	+2,2±0,5	+8,7±0,8 <sup>@</sup>	+4,1±0,5

Примітки: знак “-” означає зменшення АТ, ЧСС; знак “+” означає збільшення АТ, ЧСС.

<sup>к</sup> – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи у порівнянні з вимірюванням у 120-й день експерименту на рівні  $p < 0,01$ .

<sup>@</sup> – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи у порівнянні з вимірюванням після введення кофеїну на рівні  $p < 0,01$ .

тужний ефект конкор кору у алкозалежних тварин можна пояснити тим, що у них бета<sub>1</sub>-адренорецепторів замало – отже, та ж сама доза блокатора конкор кору виключає відносно більшу кількість рецепторів у цьому організмі.

Хронотропна дія доксазозину була позитивною у всіх трьох групах: у контрольних тварин ЧСС зросла на  $9,9 \pm 0,9$  % ( $p < 0,01$ ), у алкогολізованих – на  $6,7 \pm 0,6$  % ( $p < 0,01$ ), у тварин з ожирінням – на  $11,0 \pm 1,0$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Хронотропна дія престаріуму також була позитивною у всіх трьох групах: у контрольних тварин ЧСС зросла на  $13,5 \pm 1,3$  % ( $p < 0,01$ ), у алкогολізованих – на  $14,7 \pm 1,4$  % ( $p < 0,01$ ), у тварин з ожирінням – на  $5,2 \pm 0,4$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Позитивні хронотропні ефекти гіпотензивних препаратів ми пояснюємо таким чином. Вочевидь, у єдиній функціональній системі, де головною задачею є підтримання хвилинного об'єму крові (ХОК), ЧСС зростало у відповідь на гіпотензивні ефекти препаратів з тією щільно, щоб утримати значення ХОК на певному заданому рівні. Тобто ХОК – це регульований параметр, а ЧСС і АТ – це засоби, за допомогою яких виконавчі органи (серце і судини) досягають стабілізації ХОК. Коли з причини втручання ззовні (введення гіпотензивних препаратів) один з органів (судини) зменшує свою функцію і свій внесок (розслаблюються), то інший орган (серце) вимушений це компенсувати підсиленням своєї функції (підвищенням ЧСС). До речі, можливо, саме тому у здорових контрольних тварин конкор кор має найменшу (з досліджуваних препаратів) гіпотензивну силу – адже у випадку застосування конкор кору серце не може повноцінно компенсувати ХОК за рахунок ЧСС, тому що блокуються рецептори саме серця.

Кофеїн, як стресовий фактор, спричинив підвищення ЧСС у двох групах тварин: у контрольних щурів – на  $11,5 \pm 1,1$  % ( $p < 0,01$ ), у щурів з ожирінням – на  $13,2 \pm 1,3$  % ( $p < 0,01$ ). Але у алкогользалежних тварин ЧСС не змінилася: підвищення на  $1,5 \pm 0,5$  % не є статистично значущим ( $p = 0,165$ ) (табл. 3). Отже, у алкогользалежному організмі серце в меншій мірі реагує на адреналін (відомо, що кофеїн спричиняє потужний викид адреналіну з наднирників [10, 27]).

Під впливом кофеїну АТ у трьох групах змінювався по-різному: у контрольних зменшувався на  $5,6 \pm 0,5$  % ( $p < 0,01$ ); а у алкогользалежних і тварин з ожирінням – навпаки, підвищувався на  $4,9 \pm 0,4$  % і  $9,7 \pm 0,9$  %, відповідно ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). У контрольних щурів таку зміну АТ ми пояснюємо наступним чином: кофеїн спричиняє викид адреналіну з надниркових залоз - в результаті прискорюється ЧСС - задля збереження сталості ХОК судини розслаблюються! АТ падає. Про гіпотензивний ефект кофеїну повідомляють багато дослідників [9, 24]. Але у тварин з вихідною гіпертонією такі нормальні взаємовідносини, вочевидь, порушені, тому на підвищення ЧСС судини не можуть розслабитися достатньою мірою, і АТ залишається на високому рівні. Ми припускаємо, що гіпертензивні ефекти кофеїну для гіпертонічних станів, які ми спостерігали у даному дослідженні, свідчать саме про значні зміни/ушкодження адренергічних механізмів регуляції. У літературі є повідомлення і про гіпертензивні ефек-

ти кофеїну, вони стосуються переважно гіпотонічних станів [9].

Що стосується впливу гіпотензивних препаратів на АТ на фоні попереднього введення кофеїну, він носив такий же характер (зниження тиску), як і без введення кофеїну; мінялася лише ефективність. Розглянемо це твердження у цифрах. Показники аналізувалися за допомогою критерію Стьюдента попарно у зв'язаних вибірках – до та після введення препарату, без та із введенням кофеїну. При цьому, якщо для оцінки окремого ефекту препарату (конкор кору, доксазозину, престаріуму, кофеїну) за вихідне значення (тобто за 100 %) приймали значення АТ і ЧСС у 120-й день підготовчого етапу, то для оцінки сумісного ефекту препарату і попередньо введеного кофеїну за вихідне значення (тобто за 100 %) приймали вже значення АТ і ЧСС при окремому введенні кофеїну.

Блокатор бета-рецепторів конкор кор у контрольних тварин знижував АТ на  $8,8 \pm 0,7$  %, а на фоні кофеїну статистично значущого ефекту не мав: зниження на  $1,9 \pm 0,2$  % на рівні  $p = 0,135$ . У алкогользалежних тварин конкор кор самостійно знижував АТ на  $3,6 \pm 0,3$  %, а на фоні кофеїну – на  $9,9 \pm 0,9$  % ( $p < 0,01$ ). У тварин з ожирінням конкор кор самостійно знижував АТ на  $20,3 \pm 2,2$  %, а конкор кор на фоні кофеїну – на  $23,8 \pm 2,0$  % ( $p < 0,01$ ). З таблиці 3 видно, що удаване збільшення гіпотензивної ефективності конкор кору у алкогользалежних щурів і щурів з ожирінням відбувається за рахунок того, що у цих тварин кофеїн призводив не до зменшення тиску (як в нормі у контрольних), а до його збільшення. Велика різниця в ефективності (у 2,4 рази, порівняння Стьюдента) цієї речовини для алкогользалежних ( $9,9 \pm 0,9$  %) і щурів з ожирінням ( $23,8 \pm 2,0$  %) може свідчити, на наш погляд, про менший питомий внесок бета<sub>1</sub>-адренорецепторів у підтримання артеріального тиску в алкогользалежному організмі, ніж в організмі з ожирінням. Причиною цього може бути або замала кількість бета<sub>1</sub>-адренорецепторів у алкогользалежних тварин, або їх занадто велика кількість у щурів з ожирінням.

Блокатор альфа<sub>1</sub>-рецепторів доксазозин у контрольних тварин знижував АТ на  $11,4 \pm 1,0$  %, а на фоні кофеїну – лише на  $4,7 \pm 0,4$  % ( $p < 0,01$ ), тобто його гіпотензивна сила зменшується у 2,4 рази (порівняння за Стьюдентом). У алкогользалежних тварин доксазозин самостійно знижував АТ на  $9,9 \pm 0,9$  %, а на фоні кофеїну – на  $12,5 \pm 1,1$  % ( $p < 0,01$ ), тобто його гіпотензивна сила, навпаки, збільшується у 1,3 рази (порівняння за Стьюдентом). У тварин з ожирінням доксазозин самостійно знижував АТ на  $12,8 \pm 1,0$  %, а на фоні кофеїну – на  $19,8 \pm 1,8$  % ( $p < 0,01$ ), тобто його гіпотензивна сила також збільшується у 1,5 рази (порівняння за Стьюдентом) (табл. 3). Як у випадку конкор кора, гіпотензивна дія доксазозину для тварин з ожирінням і алкозалежних здається більшою, але це за рахунок збільшення у них вихідних значень АТ. Значна різниця в ефективності (у 1,6 рази) цієї речовини для алкогользалежних ( $12,5 \pm 1,1$  %) і щурів з ожирінням ( $19,8 \pm 1,8$  %) може свідчити про менший питомий внесок альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів у підтримання артеріального тиску в алкогользалежному організмі, ніж в організмі з ожирінням. Причиною цього може бути або менша кількість аль-

фа<sub>1</sub>-адренорецепторів у алкогользалежних тварин, або їх більша кількість у щурів з ожирінням.

Інгібітор АПФ престаріум у контрольних тварин знижував АТ на  $10,5 \pm 1,0$  %, а на фоні кофеїну – на  $6,6 \pm 0,6$  % ( $p < 0,01$ ). У алкогользалежних тварин престаріум самостійно знижував АТ на  $17,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,01$ ), а на фоні кофеїну – на  $22,9 \pm 2,0$  % ( $p < 0,01$ ). У тварин з ожирінням престаріум самостійно знижував АТ на  $8,2 \pm 0,8$  %, а на фоні кофеїну – на  $16,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). Різниця в ефективності (у 1,4 рази, порівняння Стюдента) цієї речовини для алкогользалежних ( $22,9 \pm 2,0$  %) і щурів з ожирінням ( $16,0 \pm 1,5$  %) може свідчити про більший питомий внесок ангіотензину і АПФ у підтримання артеріального тиску в алкогользалежному організмі, ніж в організмі з ожирінням. Причиною цього може бути або більша кількість молекул АПФ у алкогользалежних тварин, або їх менша кількість у щурів з ожирінням.

Але гіпотензивні препарати, введені на фоні кофеїнового стресу, не завжди справляли бажану дію на частоту пульсу: в більшості випадків спостерігалася підсилення тахікардії. Розглянемо це твердження більш детально.

Так, якщо у контрольних щурів доксазозин і сам по собі прискорював ЧСС на  $9,9 \pm 0,9$  %, а кофеїн – на  $11,5 \pm 1,1$  %, то при сумісному введенні їх позитивні хронотропні ефекти інтегрувалися і призводили до додаткового зростання ЧСС ще на  $8,4 \pm 0,8$  % ( $p < 0,01$ ) понад ефекту кофеїну (табл. 3). З урахуванням того, що при цьому гіпотензивний ефект доксазозину на фоні кофеїну є дуже незначним (зниження всього на  $4,7 \pm 0,4$  %), то можна думати, що приймати блокатори альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів на фоні емоційного стресу є недоречним, адже замість бажаного ефекту це спричиняє виражену тахікардію. А ось для алкогользалежних щурів введення доксазозину на фоні кофеїну, хоча і призводило до додаткового прискорення пульсу ще на  $3,2 \pm 0,4$  %, але це прискорення не було статистично значимим ( $p = 0,080$ ) і було навіть меншим, ніж під окремим впливом доксазозину ( $6,7 \pm 0,6$  %). Вочевидь, що це відбувалося завдяки тому, що кофеїн сам по собі у алкогользалежних щурів не призводив до збільшення ЧСС, як це відбувалося у інших тварин. А з урахуванням того, що гіпотензивний ефект доксазозину на фоні кофеїну є значимим ( $12,5 \pm 1,1$  %), то для купірування гіпертонії на фоні кофеїнового (емоційного) стресу у алкогользалежному організмі препаратом вибору можуть бути блокатори альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів. У щурів з ожирінням тахікардія під впливом доксазозину на фоні кофеїну була найсильнішою – збільшувалася ще на додаткових  $11,2 \pm 1,1$  % ( $p < 0,01$ ) над тахікардією під впливом тільки кофеїну. Але й гіпотензивний ефект доксазозину на фоні кофеїнового стресу у цих щурів – також найбільший ( $19,8 \pm 1,8$  %). Отже, можна вважати, що для купірування гіпертонії на фоні кофеїнового (емоційного) стресу у організмі з ожирінням препаратом вибору можуть бути блокатори альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів.

Після введення престаріуму на фоні кофеїну також спостерігали сумацію позитивних хронотропних ефектів престаріуму і кофеїну, але в різних групах в різній мірі. У алкогользалежних щурів така сумація була найбільшою – додатковий приріст ЧСС на  $8,7 \pm 0,8$  % ( $p < 0,01$ ); а у щурів з

ожирінням і контрольних тварин приріст хоча і спостерігався, але не був статистично значимим: на  $4,1 \pm 0,5$  % ( $p = 0,231$ ) і на  $2,2 \pm 0,5$  % ( $p = 0,146$ ), відповідно. Одночасно при цьому і гіпотензивний ефект був найбільшим також саме у алкогользалежних щурів: на  $22,9 \pm 2,0$  %, і дещо менше – у тварин з ожирінням ( $16,0 \pm 1,5$  %), і найменшим – у контрольних ( $6,6 \pm 0,6$  %). На нашу думку, це може свідчити, що у алкогользалежному організмі найбільша кількість молекул-мішеней для престаріуму. Отже, інгібітор АПФ був максимально ефективним для купірування гіпертонії на фоні кофеїнового стресу саме у алкогользалежних тварин.

І лише блокатор бета<sub>1</sub>-адренорецепторів конкор кор, введений на фоні кофеїнового стресу, не призводив до підсилення вихідної тахікардії (яка попередньо була спричинена кофеїном), а знижував ЧСС (табл. 2), що є абсолютно прогнозованим, бо саме бета<sub>1</sub>-адренорецептори розташовані у серці. Найсильнішим це зниження було у щурів з ожирінням (на  $12,9 \pm 1,2$  %,  $p < 0,01$ ), дещо меншим – у контрольних (на  $8,5 \pm 0,8$  %,  $p < 0,01$ ) і алкогользалежних (на  $6,6 \pm 0,6$  %,  $p < 0,01$ ) тварин. При цьому гіпотензивний ефект був максимальним також у щурів з ожирінням ( $23,8 \pm 2,0$  %), а у алкогользалежних і контрольних щурів – набагато меншим:  $9,9 \pm 0,9$  % і  $1,9 \pm 0,2$  %, відповідно. Іншими словами, для купірування гіпертонії на фоні кофеїнового (емоційного) стресу у організмі з ожирінням найефективнішими можуть бути блокатори бета<sub>1</sub>-адренорецепторів.

Узагальнюючи отримані результати, можна виділити два основних моменти:

- для алкогользалежних щурів більш ефективним був інгібітор АПФ і менш ефективними – модулятори адренорецепторів;
- для щурів з ожирінням більш ефективними були модулятори адренорецепторів і менш ефективним – інгібітор АПФ.

Ілюстрації цього твердження представлені в таблиці 3:

- якщо у алкогользалежних щурів інгібітор АПФ престаріум знижав тиск на  $17,0 \pm 1,5$  %, то блокатори адренорецепторів – лише на  $3,6 \pm 0,3$  % і  $9,9 \pm 0,9$  %. На фоні викиду адреналіну, спричиненого кофеїном, ця тенденція зберігалася: престаріум знижав тиск на  $22,9 \pm 2,0$  %, а блокатори адренорецепторів – на  $9,9 \pm 0,9$  % і  $12,5 \pm 1,1$  %;
- і навпаки, у щурів з ожирінням блокатори адренорецепторів знижали тиск на  $20,3 \pm 2,2$  % і  $12,8 \pm 1,0$  %, а інгібітор АПФ – тільки на  $8,2 \pm 0,8$  %. На фоні викиду адреналіну, спричиненого кофеїном, ця різниця зберігалася: блокатори адренорецепторів знижали тиск на  $23,8 \pm 2,0$  % і  $19,8 \pm 1,8$  %, а престаріум – на  $16,0 \pm 1,5$  %;
- для порівняння: у контрольних щурів потужність гіпотензивних ефектів була приблизно однаковою для препаратів всіх механізмів дії: і гуморального (престаріум)  $10,5 \pm 1,0$  %, і нервового (конкор кор і доксазозин)  $8,8 \pm 0,7$  % і  $11,4 \pm 1,0$  %. На фоні кофеїнового стресу співвідношення були такими:  $6,6 \pm 0,6$  %,  $1,9 \pm 0,2$  %,  $4,7 \pm 0,4$  %, відповідно.

Відомо, що зниження ефективності рецепторної сигналізації може відбутися за двох умов: або зменшення

кількості лігандів, або зменшення кількості рецепторів. Оскільки дози конкор кору, доксазозину, кофеїну були до- статніми і для всіх тварин однаковими, ми припускаємо, що у алкозалежних щурів була зменшена кількість адрено- рецепторів.

На таке припущення можуть вказувати ряд дослід- жень. Наприклад, показано, що у хронічно алкогелізованих мавп адренергічна регуляція кардіоміоцитів змінюється складним чином: зменшується кількість бета<sub>1</sub>-адренорецепторів, але збільшується кількість бета<sub>2</sub>-адренорецепторів, що приводить до аномальної реакції кардіоміоцитів на катехоламіни (гальмування розвитку скорочення і розслаблення) і сприяє розвитку кардіоміо- патії [29]. Динаміка розвитку хронічного алкогелізму така: на перших етапах надмірно підвищена норадренергічна нервова сигналізація [17], активуються симпато-адреналава і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкова систе- ми [13]. В результаті збільшується частота імпульсації по симпатичних волокнах, збільшується викид норадреналі- ну з нервових терміналей і адреналіну з наднирників. В подальшому, в результаті викиду надлишку катехо- ламінів, за принципом негативного зворотного зв'язку, адаптивно зменшується кількість периферичних адрено- рецепторів в організмі [29], у тому числі – на стінках су- дин, у серці. Якщо за вихідну аксіому прийняти факт зменшення адренорецепторів у алкогелізалежному організмі, тоді легко зрозуміти, чому у алкогелізалежних щурів ЧСС не пришвидшувалася під дією кофеїну, а док- сазозин і особливо конкор кор не призводили до суттєво- го зниження АТ. Потужний (15,5±1,5 %) негативний хро- нотропний ефект під дією конкор кору також може свідчити про малу кількість бета<sub>1</sub>-адренорецепторів у серці алкозалежних тварин – адже навіть помірна доза блокатору цих рецепторів повністю їх виключає і уне- можливує доступ до них медіатору. Про знесилення ад- ренергічних механізмів у хронічно алкогелізованих пацієнтів свідчить і їх велика стійкість до стресів [18, 26].

З другого боку, потужні ефекти престаріуму у алко- гелізалежних щурів (17±1,5 % та 22,9±2,0 % на фоні кофеї- ну) та велика різниця у відсотковій ефективності між алко- гелізалежними і контрольними тваринами (17,0±±1,5 % проти 10,5±1,0 %; та 22,9±2,0 % проти 6,6±0,6 % на фоні кофеїну) вказують на те, що гуморальна ланка регуляції за цих умов зазнає менших порушень, ніж нерво-реф- лекторна. З нашої точки зору, надвелика ефективність престаріуму свідчить про велику кількість молекул-міше- ней для престаріуму, тобто свідчить про збільшення кількості молекул ангіотензин-перетворюючого фермен- ту у алкозалежних тварин. Вочевидь, це можна пояснити адаптивним перерозподілом активності між двома ланками (гуморальною і нервовою) системи регуляції артеріаль- ного тиску. В умовах, коли страждає одна ланка (нервова), що виражається у зменшенні кількості адренорецепторів, тоді більшу питому вагу забирає на себе інша ланка (гу- моральна), що проявляється, зокрема, збільшенням кількості молекул ангіотензин-перетворюючого фермен- ту. Про можливість подібної взаємодії між різними ланка- ми гуморальної і симпатичної нервової систем повідом- ляється [3].

Логічно припустити, що гуморальні механізми реалі- зуються в основному через мішені (рецептори), розта- шовані на внутрішніх поверхнях стінок судин і на внутрішніх м'язових шарах, у безпосередній близькості від потоку крові; а нервові механізми реалізуються через рецептори, розташовані на більш поверхневих м'язових шарах судин, куди проникають закінчення постгангліо- нарних нервових волокон. Отже, будь-які запальні, хімічні, механічні ушкодження інтими судин, в першу чергу, бу- дуть відбиватися саме на гуморальній ланці регуляції. Наприклад, ожиріння супроводжується атеросклеротич- ними ушкодженнями стінок артерій. Виходячи з цих міркувань, можна зробити гіпотетичне припущення, чому у щурів з ожирінням слабше виражені ефекти інгібітору АПФ – престаріуму. Адже ангіотензин-ІІ, який утворюється у крові під дією АПФ, взаємодіє з ангіотен- зиновими рецепторами, розташованими на внутрішньо- му м'язовому шарі стінок судин, і які стають просто “не- досяжними” для свого ліганду з потоку крові із-за склеротичних бляшок. Ушкодження внутрішньої стінки артерій склеротичними бляшками не чіпає зовнішніх шарів стінки судин, тому нервові механізми регуляції за цих умов страждають в меншій мірі. Такий хід міркувань може пояснити, чому у нашому експерименті для щурів з ожирінням найефективнішими були блокатори адрено- рецепторів.

В літературі можна зустріти протилежні висновки. Одні з них узгоджуються з нашим, доводячи, що не тільки дисфункція ендотелію судин є причиною гіпертензії при ожирінні, але й великий внесок симпатичної надактивності [20, 21]. Інші – суперечать нашому, а саме: у пацієнтів з ожирінням найкращі антигіпертензивні ефекти досягали- ся блокадою не симпатичної нервової системи, а ренін- ангіотензин-альдостеронової системи [19]. Є дані про неоднаковий внесок ангіотензин-перетворюючого фер- менту у розвиток гіпертензії при ожирінні. Наприклад, це може залежати від статі і рівня статевих гормонів [6].

Посмертні вивчення виявили, що у хворих на алко- голізм “чисті” стінки артерій, не вражені атеросклерозом. Можливо, саме тому у алкогелізалежному організмі доб- ре зберігається ефективність гуморальних механізмів ре- гуляції (ефекти престаріуму). Можливо, цим пояснюється і те, що у алкогелізалежних щурів ефекти доксазозину більш потужні (9,9±0,9 %), ніж ефекти конкор кору (3,6±0,3 %) (табл. 3). Адже альфа<sub>1</sub>-рецептори розташовані і на внутрішніх м'язових шарах стінок судин (з ними взає- модіє гормон адреналін), і на більш зовнішніх м'язових шарах (з ними взаємодіє медіатор норадреналін); а бета<sub>1</sub>- рецептори, з якими взаємодіє нейромедіатор норадре- налін, розташовані тільки на зовнішніх шарах стінок серця. До речі, можливо, саме тому, що альфа<sub>1</sub>-адренорецептори залучені не тільки у гуморальні, але і у нервові механізми, у щурів з ожирінням, не дивлячись на ушкодження стінок судин, ефект доксазозину зберігається на такому ж рівні, як у контрольних (12,8±1,0 % проти 11,4±1,0 %, p=0,172). З тієї ж причини і у алкозалежних тварин, не дивлячись на уш- кодження нервової ланки, ефект доксазозину статистично не відрізняється від ефекту у контрольних щурів (9,9±0,9 % проти 11,4±1,0 %, p=0,214) (табл. 3).



**Висновки**

1. У щурів алкоголізація призводить до гіпертонії (зростання АТ на  $16,7 \pm 1,5$  %) і тахікардії (зростання ЧСС на  $27,1 \pm 2,5$  %). Ожиріння призводить тільки до гіпертонії (зростання АТ на  $25,6 \pm 2,4$  %).

2. Кофеїн спричиняє тахікардію тільки у контрольних тварин (зростання ЧСС на  $11,5 \pm 1,1$  %) і щурів з ожирінням (зростання ЧСС на  $13,2 \pm 1,3$  %); але не впливає на ЧСС алкогольозалежних тварин.

3. Кофеїн спричиняє підвищення артеріального тиску тільки у щурів з вихідною гіпертонією (у алкозалежних зростання АТ на  $4,9 \pm 0,4$  % і щурів з ожирінням на  $9,7 \pm 0,9$  %), а у здорових щурів з нормотонією приводить навіть до зниження тиску на  $5,6 \pm 0,5$  %.

4. Для купірування гіпертонії у алкозалежних щурів більш ефективний механізм інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту (зниження АТ на  $17,0 \pm 1,5$  %), ніж блокада альфа<sub>1</sub>- і бета<sub>1</sub>-адренорецепторів (зниження АТ на  $3,6 \pm 0,3$  % і  $9,9 \pm 0,9$  %, відповідно).

5. Для купірування гіпертонії у щурів з ожирінням більш ефективні механізми блокади альфа<sub>1</sub>- і бета<sub>1</sub>-адренорецепторів (зниження АТ на  $20,3 \pm 2,2$  % і  $12,8 \pm 1,0$  %, відповідно), ніж інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту (зниження АТ на  $8,2 \pm 0,8$  %).

6. Більш питомою причиною гіпертонії у алкогольозалежному організмі є ушкодження нервової адренергічної регуляції, а у організмі з ожирінням – ушкодження гуморальної регуляції.

**Конфлікт інтересів.**

Автори заявляють, що не має 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. Бортникова А.К. Влияние уровня гликемии на потребление этанола и глюкозы алкогользависимыми крысами / А.К. Бортникова, Т.И. Панова, В.Н. Казаков // Университетская клиника. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 169-173.
2. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк, Издатель Папакица Е.К., 2006. – 211 с. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А.
3. A brain leptin-renin angiotensin system interaction in the regulation of sympathetic nerve activity / A. M. Hilzendege, D.A. Morgan, L. Brooks, D. Dellsperger, X. Liu, J.L. Grobe, K. Rahmouni, C. D. Sigmund, A. L. Mark // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2012. – Vol. 303, No. 2. – H197-H206.
4.  $\alpha$ 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, K. Tudpor, S. Verkaar, M. Lavrijsen, A. Kemp, F. Zeeland, Renü J.M. Bindels, J. G. J. Hoenderop // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol. 289, No. 26. – P. 18489-18496.
5. Amanfu R. K. Modeling the Effects of  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptor Blockers and Polymorphisms on Cardiac Myocyte Ca<sup>2+</sup> Handling / R. K. Amanfu, J. J. Saucerman // *Mol Pharmacol.* – 2014. – Vol. 86, No. 2. – P. 222-230.
6. Angiotensin Converting Enzyme 2 Contributes to Sex Differences in the Development of Obesity Hypertension in C57BL/6

Mice / M. Gupte, S. E. Thatcher, C. M. Boustany-Kari, R. Shoemaker, F. Yiannikouris, X. Zhang, M. Karounos, L. A. Cassis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol. 32, No. 6. – P. 1392-1399.

7. Angiotensin-converting enzymes and drug discovery in cardiovascular diseases / L. Shi, C. Mao, Z. Xu, L. Zhang // *Drug Discov Today.* – 2010. – Vol. 15, No. 9-10. – P. 332-341.

8. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats / E.L. Novelli, Y.S. Diniz, C.M. Galhardi, G.M. Ebaid, H.G. Rodrigues, F. Mami, A.A. Fernandes, A.C. Cicogna, J.L. Novelli Filho // *Lab Anim.* – 2007. – No. 41. – P. 111-119.

9. Burnstock G. Cardiac purinergic signalling in health and disease / G. Burnstock, A. Pelleg // *Purinergic Signal.* – 2015. – Vol. 11, No. 1. – P. 1-46.

10. Burnstock G. Purinergic signalling in endocrine organs / G. Burnstock // *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, B. Zhang, G. Liang, J. Ping, H. Kou, X. Li, J. Xiong, D. Hu, L. Chen, J. Magdalou, H. Wang // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No. 9. – e 44497.

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, W. Guan, W. Yang, Q. Wang, H. Zhao, F. Yang, X. Lv, J. Li // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No. 3. – e 92482.

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. Cook W.K. Access to Health Care and Heavy Drinking in Patients with Diabetes or Hypertension: Implications for Alcohol Interventions / Won Kim Cook, Cheryl Cherptel // *Subst Use Misuse. Author manuscript.* – 2012. – Vol. 47, No. 6. – P. 726-733.

15. DeMarco V. G. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity / V. G. DeMarco, A. R. Aroor, J. R. Sowers // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10, No. 6. – P. 364-376.

16. Embryonic Caffeine Exposure Acts via A1 Adenosine Receptors to Alter Adult Cardiac Function and DNA Methylation in Mice / D. L. Buscariollo, X. Fang, V. Greenwood, H. Xue, S. A. Rivkees, C. C. Wendler // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No. 1. – e 87547.

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 / Paul J. Fitzgerald // *Subst Abuse.* – 2013. – No. 7. – P. 171-183.

18. 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.

19. Kalil G.Z. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications / G.Z. Kalil, W.G. Haynes // *Hypertens Res.* – 2012. – Vol. 35, No.1. – P. 4-16.

20. Lohmeier T. E. The Sympathetic Nervous System in Obesity Hypertension / T. E. Lohmeier, R. Iliescu // *Curr Hypertens Rep.* – 2013. – Vol. 15, No. 4. – P. 409-416.

21. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension / N.S. Lobato, F.P. Filgueira, E.H. Akamine, R.C. Tostes, M.H.C. Carvalho, Z.B. Fortes // *Braz J Med Biol Res.* – 2012. – Vol. 45, No. 5. – P. 392-400.

22. Mustard J. A. The buzz on caffeine in invertebrates: effects on behavior and molecular mechanisms / J. A. Mustard // *Cell Mol Life Sci.* – 2014. – Vol. 71, No. 8. – P. 1375-1382.

23. Olini N. The Effects of Caffeine on Sleep and Maturational Markers in the Rat / N. Olini, S. Kurth, R. Huber // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, No. 9. – e 72539.

24. Pelligrino D. A. Caffeine and the Control of Cerebral Hemodynamics / D. A. Pelligrino, H.-L. Xu, F. Vetri // *J Alzheimers Dis.* – 2010. – Vol. 20, Suppl 1. – S51-S62.

25. Potential Relevance of  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptor Autoantibodies in Refractory Hypertension / K. Wenzel, H. Haase, G. Wallukat, W. Derer, S. Bartel, V. Homuth, F. Herse, N. Hubner, H. Schulz, M. Janczikowski, C. Lindschau, C. Schroeder, S. Verlohren, I. Morano, D. N. Muller, F. C. Luft, R. Dietz, R. Dechend, P. Karczewski // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3, No. 11. – e 3742.

26. Resilience to Meet the Challenge of Addiction: Psychobiology and Clinical Considerations / Tanja N. Alim, William B. Lawson, Adriana Feder, Brian M. Iacoviello, Shireen Saxena, Christopher R.

Bailey, Allison M. Greene, Alexander Neumeister // *Alcohol Res.* – 2012. – Vol. 34, No. 4. – P. 506-515.

27. The effect of caffeine on glucose kinetics in humans – influence of adrenaline / D. S. Battram, T. E. Graham, E. A. Richter, F. Dela // *J Physiol.* – 2005. – Vol. 569, Pt. 1. – P. 347-355.

28. The Emerging Link Between Alcoholism Risk and Obesity in the United States / R. A. Grucza, R. F. Krueger, S. B. Racette, K. E. Norberg, P. R. Hipp, L. J. Bierut // *Arch Gen Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, No. 12. – P. 1301-1308.

29. Up-Regulation and Functional Effect of Cardiac  $\beta$ 3-Adrenoceptors In Alcoholic Monkeys / Heng-Jie Cheng, Kathleen

A. Grant, Qing-Hua Han, James B. Daunais, David P. Friedman, Satoshi Masutani, William C. Little, Che-Ping Cheng // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2010. – Vol. 34, No. 7. – P. 1171-1181.

30. Y27632, a Rho-activated kinase inhibitor, normalizes dysregulation in  $\alpha$ 1-adrenergic receptor-induced contraction of Lyon hypertensive rat artery smooth muscle / M. R. Freitas, M. Eto, J. A. Kirkbride, C. Schott, J. Sassard, J.-C. Stoclet // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 23, No. 2. – P. 169-178.

31. Zhao L.S. Effect of prazosin on diabetic nephropathy patients with positive  $\beta$ 1-adrenergic receptor autoantibodies and refractory hypertension / L.S. Zhao, C.Y. Xu // *Exp Ther Med.* – 2015. – Vol. 9, No. 1. – P. 177-182.

## УДЕЛЬНЫЙ ВКЛАД НЕРВНЫХ И ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ РАЗНОГО ПАТОГЕНЕЗА: ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ ОЖИРЕНИИ И АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У КРЫС

<sup>1</sup>Кошельник М.І., <sup>1</sup>Панова Т.І., <sup>1</sup>Щербак С.М.,

<sup>2</sup>Бортнікова Г.К., <sup>1</sup>Карвацький І.М.,

<sup>1</sup>Можеїтова О.А., <sup>1</sup>Мороз О.Ф.

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет імені М. Горького

**Резюме.** Для лечения гипертонии в клинике применяют препараты, которые задействуют разные механизмы понижения артериального давления – нервные, гуморальные. Неизвестно, почему у разных пациентов эти препараты имеют разную эффективность. Выдвигается предположение, что причина в том, что при гипертонии различной этиологии нервные и гуморальные звенья регуляции артериального давления повреждаются в неодинаковой степени. У крыс в течение 4 месяцев моделировали хроническую гипертонию разного патогенеза: при алкоголизме (n=10) и метаболическом ожирении (n=10). Эмоциональный стресс моделировали путём введения кофеина. Затем вводили гипотензивные препараты разных механизмов действия: конкор кор (блокатор бета<sub>1</sub>-адренорецепторов), доксазозин (блокатор альфа<sub>1</sub>-адренорецепторов), престариум (ингибитор АПФ) по отдельности и на фоне кофеинового стресса. Регистрировали артериальное давление на хвосте и частоту сердечных сокращений с помощью сфигмоманометра.

**Ключевые слова:** гипертония, алкоголь, кофеин, сфигмоманометр.

## SPECIFIC CONTRIBUTION OF NEURAL AND HUMORAL MECHANISMS TO THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT ORIGIN: UNDER METABOLIC OBESITY AND ALCOHOL ADDICTION IN RATS

M. Koshelnik<sup>1</sup>, T. Panova<sup>1</sup>, S. Sherbak<sup>1</sup>,

G. Bortnikova<sup>2</sup>, I. Karvatskiy<sup>1</sup>,

O. Mozheitova<sup>1</sup>, O. Moroz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorky

**Summary.** Different medicines that affect distinct mechanisms of the arterial pressure diminishing are used in clinic for hypertension treatment – neural, humoral. It is unclear why these drugs display different effect in different patients. Impairment of neural and humoral chains of arterial pressure regulation under hypertony of different etiology is suggested to be unequal. Chronic hypertony of different genesis was developed in rats during 4 months: under alcoholism (n=10) and metabolic obesity (n=10). Emotional stress modeled by introducing caffeine. After that hypotensive medicines of different mechanism of action were administered: Concor cor (beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor blocker), Doxazosin (antagonist of alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptor), Prestarium (inhibitor of ACE). These drugs were applied separately of under the stress made by caffeine. Arterial pressure on the tail and the heart rate were registered using sphygmomanometer.

**Key words:** hypertension, alcohol, caffeine, sphygmomanometer.