

ВЕГЕТОТРОПНЫЙ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ МОКСОНИДИНА У НОРМОТЕНЗИВНЫХ КРЫС

Цырлин В. А.¹, Плисс М. Г.^{1,2}, Кузьменко Н. В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Пархоменко, д. 15, лит. Б, Санкт-
Петербург, Россия, 194156.
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Статья поступила в редакцию 24.01.2020
и принята к печати 09.03.2020

Резюме

Цель настоящей работы заключалась в изучении вегетотропного и эмоционально-поведенческого эффектов агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина. **Материалы и методы.** На бодрствующих самцах линии Wistar исследовалось действие моксонидина в различных дозах (без и с предварительным введением преимущественного блокатора имидазолиновых рецепторов эфароксана) на параметры гемодинамики, показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), сердечно-сосудистый ответ на стресс и на поведение в тесте «открытое поле». **Результаты.** Показано, что моксонидин в исследуемых дозах не оказывает существенного влияния на параметры гемодинамики, компоненты спектра ВСР и локомоторную активность животных, однако уменьшает тахикардическую реакцию на звонок. Последний эффект моксонидина снимается предварительным введением эфароксана. **Заключение.** Основываясь на результатах проведенного исследования и литературных данных, можно предположить, что в уменьшение сердечно-сосудистого ответа на стресс и в седативное действие препаратов группы «имидазолины» вовлечены разные типы рецепторов. В первом случае эффект обусловлен активацией I₁-рецепторов, во втором — α_2 -адренергических рецепторов. Также результаты проведенных экспериментов позволяют сделать заключение, что у нормотензивных крыс функциональная активность имидазолиновых рецепторов снижена по сравнению с гипертензивными крысами. Возможно, этим обстоятельством и объясняется низкая эффективность моксонидина у крыс линии Wistar.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, имидазолиновые рецепторы, моксонидин, тест «открытое поле», эмоциональный стресс.

Для цитирования: Цырлин В.А., Плисс М.Г., Кузьменко Н.В. Вегетотропный и эмоционально-поведенческий эффекты моксонидина у нормотензивных крыс. Трансляционная медицина. 2020;7(2): 65–72. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-65-72.

VEGETOTROPIC AND EMOTIONAL-BEHAVIORAL EFFECTS OF MOXONIDINE IN NORMOTENSIVE RATS

Tsyrlin V. A.¹, Pliss M. G.^{1,2}, Kuzmenko N. V.^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kuzmenko Natalia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 24 January 2020, Accepted
09 March 2020.

Abstract

The purpose of this work was to study the vegetotropic and emotional-behavioral effects of the imidazoline receptor agonist moxonidine. **Materials and methods.** In awake males of the Wistar line, the effect of moxonidine in various doses (without and with the preliminary introduction of the predominant blocker of the imidazoline receptors of efaroxan) on hemodynamic parameters, heart rate variability (HRV), cardiovascular response to stress and on the behavior in the “open field” test was studied. **Results.** It was shown that moxonidine in the studied doses does not significantly affect the hemodynamic parameters, the components of the HRV spectrum and the locomotor activity of animals, however, it reduces the tachycardic response to the call. The last effect of moxonidine is removed by the preliminary administration of efaroxane. **Conclusion.** Based on the results of the study and literature data, it can be assumed that different types of receptors are involved in reducing the cardiovascular response to stress and in the sedative effect of drugs of the imidazoline group. In the first case, the effect is due to the activation of I1 receptors, in the second — $\alpha 2$ -adrenergic receptors. Also, the results of the experiments allow us to conclude that in normotensive rats, the functional activity of imidazoline receptors is reduced in comparison with hypertensive rats. Perhaps this circumstance explains the low efficacy of moxonidine in Wistar rats.

Key words: emotional stress, heart rate variability, imidazoline receptors, moxonidine, open field test.

For citation: Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Kuzmenko N. V. Vegetotropic and emotional-behavioral effects of moxonidine in normotensive rats. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(2): 65–72. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-65-72.

Список сокращений: АД — артериальное давление, БР — барорецепторный рефлекс, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВЧ — высокие частоты, МСИ — межсистоличный интервал, НЧ — низкие частоты, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Ранее было установлено, что моксонидин снижает повышение артериального давления (АД) в условиях эмоционального стресса и восстанавливает барорецепторный рефлекс (БР) у крыс линий WKY и SHR [1]. Этот эффект препарата обусловлен активацией имидазолиновых рецепторов мозга, по морфологическим и функциональным характеристикам

отличных от $\alpha 2$ -адренорецепторов [2–5]. Показано, что аффинность моксонидина к I1-рецепторам примерно в 40 раз выше, чем к $\alpha 2$ -адренорецепторам [6], а гипотензивное действие моксонидина в 7–8 раз меньше, чем клонидина [7]. При этом моксонидин, усиливая БР, способен вызывать брадикардию и снижать активность симпатической нервной системы [1, 7–9]. Некоторые исследователи также отмечают седативный эффект моксонидина [10], который связывают с его сродством к $\alpha 2$ -адренорецепторам, локализованным в locus coeruleus [11, 12].

В экспериментальных исследованиях симпатингибирующий эффект активации имидазолиновых рецепторов изучается в основном в условиях общей анестезии животных. Наблюдения, где этот

анализ осуществлялся бы на бодрствующих животных, единичны. Одним из способов оценки симпатингибирующего эффекта вегетотропных препаратов является анализ их влияния на компоненты спектра variability сердечного ритма (ВСР) с применением математического метода обработки (преобразование Фурье) записей пульсаций, предложенного в 1996 году Европейским обществом кардиологии и Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии [13]. При данном методе анализа низкие частоты спектра (НЧ) связывают с симпатическими влияниями на работу сердца, а высокие частоты (ВЧ) — с парасимпатическими; по соотношению НЧ/ВЧ делают вывод о симпато-вагусном балансе.

К настоящему времени недостаточно работ, исследовавших действие моксонидина на активность вегетативной нервной системы и эмоциональное состояние бодрствующих животных. Цель данной работы — исследовать у бодрствующих нормотензивных крыс влияние моксонидина на изменение параметров гемодинамики (в покое и при эмоциональном стрессе), компонентов спектра ВСР и на поведение в тесте «открытое поле».

Материалы и методы

Общие положения и протокол экспериментов

Эксперименты были поставлены на 21 лабораторной крысе-самце линии Wistar трехмесячного возраста, массой 250–300 г, разведение — питомник «Рапполово». Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010). Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде при естественном освещении.

Были выделены три экспериментальные группы: контрольная (7 крыс) — введение физиологического раствора; 1-я опытная группа (7 крыс) — введение раствора моксонидина 100 мкг/кг; 2-я опытная группа (7 крыс) — введение раствора моксонидина 1000 мкг/кг. Все растворы вводились внутривентриально в объеме 2 мл [14, 15]. Через 1 час [15] после введения растворов моксонидина проводились поведенческие тесты и регистрация параметров гемодинамики с анализом спектра ВСР.

В отдельной серии опытов было изучено влияние моксонидина [без (11 крыс) и с предварительной блокадой (8 крыс) имидазолиновых рецепторов эфароксаном] на изменения гемодинамики при эмоциональном напряжении, обусловленном условным раздражителем (звонок). Исследовалась амплитуда изменения на звонок АД, частоты

сердечных сокращений (ЧСС) и время развития реакции параметров.

Получение растворов

Получение раствора моксонидина было связано с восстановлением его в водорастворимую форму солянокислой соли из основания с последующим замещением сильной щелочью и получением в растворе основной формы в смеси с вытеснившим его хлоридом натрия. Рабочий раствор моксонидина получали путем растворения сухого вещества таблетки Cynt 0.4 (Solvay-Pharma) в смеси равных объемов (по 5 мл) 1N HCl и буфера с последующим титрованием 6 % NaOH до pH 7.0 [16]. Раствор необходимого объема и концентрации был получен путем добавления дистиллированной воды.

Порошок эфароксана разводился в физиологическом растворе до получения 0,2 % раствора, который вводился внутривенно в дозе 2 мг/кг.

Тест «открытое поле»

Локомоторная активность крыс была исследована с помощью теста «открытое поле». Для проведения теста использовался квадратный открытый манеж из белого пластика с размером стороны 76 см и с высотой бортов 27 см, поделенный на квадраты со стороной 19 см, с круглыми отверстиями диаметром 2 см в вершинах квадратов. Наблюдения за поведением крысы в «открытом поле» осуществлялись при помощи видеокамеры (автомобильного регистратора), размещенной таким образом, чтобы полностью обозревать манеж.

Манеж располагался на полу вивария. Освещенность в манипуляционной зоне была 487 люкс. Тест проводился с 10:00 до 16:00 часов.

При проведении теста крыса помещалась в центр манежа, и затем в течение 5 минут велось наблюдение за ее поведением. Оценивались следующие показатели: латентный период в секундах (от помещения животного в манеж до начала двигательной активности), горизонтальная активность (число пересеченных секторов-квадратов), вертикальная активность (количество вертикальных стоек с отрывом передних лап от пола), количество проходов через центр «открытого поля», количество обследованных отверстий, груминг. После тестирования каждого животного манеж протирали слабым раствором перекиси водорода для ликвидации органических меток.

Регистрация параметров гемодинамики

Измерение параметров гемодинамики осуществлялось у бодрствующих животных, зафиксированных в рестрейнере, с использованием компью-

терной программы Chart на системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments, Австралия), включающей ML125 NIBP-контроллер, MLT125R-датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса — 100 Гц, FFT — 1024. Данная система позволяет регистрировать систолическое артериальное давление (САД) и межсистольный интервал (МСИ) на хвосте крысы. При измерении параметров производилось 5–6 тестирований, затем вычислялось среднее арифметическое значение.

Одновременно с регистрацией параметров гемодинамики с помощью программы Chart (ADInstruments) проводился спектральный анализ variability сердечного ритма. Для анализа брались короткие участки записи пульсаций продолжительностью 40 секунд. С помощью математических методов, принятых Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии, проводился расчет в $\text{мс}^2/\text{Гц}$ низкочастотного компонента спектра (НЧ: 0,15–0,8 Гц), используемого как маркер активности симпатической нервной системы, и высокочастотного компонента спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующего парасимпатическую активность [13]. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца, сумма НЧ + ВЧ отражала общую мощность ВСР.

Исследование сердечно-сосудистого ответа на звонок

В отдельной серии наблюдений для регистрации АД и введения препаратов крысам в условиях наркоза за 2–3 дня до эксперимента в аорту (через бедренную артерию) и бедренную вену вживляли катетеры из полиэтилена высокого давления диаметром 0,5–0,6 мм (Курганский комбинат медполимеров «Синтез»), заполненные раствором гепарина (Гедеон Рихтер) в концентрации 500 ме/мл. Опыты проводились через 2–3 дня после оперативного вмешательства. В процессе наблюдений в покое и при эмоциональном стрессе, вызванном звонком, у животных регистрировались среднее АД и МСИ с помощью автоматической установки [1].

Отрицательное эмоциональное состояние у крыс вызывалось резким звуковым сигналом (звонок) в течение 15–30 секунд, который в период обучения животных сочетался с болевым раздражением корня хвоста (электрическая стимуляция параметрами: 30 стим/с, 1 мс, 2–3,5 мА, 10 с). В процессе эксперимента регистрировались гемодинамические реакции и время их развития только на условный раздражитель. Исследовалась реакция сердечно-сосудистой системы на звонок: в первой серии опытов (11 крыс) — исходная реакция и после внутривенного введения моксонидина в дозах 10 и 100 мкг/кг;

Таблица 1. Влияние моксонидина на параметры гемодинамики и компоненты variability сердечного ритма крыс линии Wistar

Показатель	Контроль (n = 7)	Моксонидин 100 мкг/кг (n = 7)	Моксонидин 1000 мкг/кг (n = 7)
САД, мм рт. ст.	106 (100,5; 108,3)	110,2 (103,2; 115,4)	89,8* (88,4; 101,4)
МСИ, мс	179,6 (169,7; 184,9)	169,8 (154,9; 182,3)	180,1 (176,7; 189,3)
НЧ, $\text{мс}^2/\text{Гц}$	50,5 (27,2; 108,3)	27,4 (18,9; 61,3)	23,6 (22,4; 35,1)
ВЧ, $\text{мс}^2/\text{Гц}$	152,1 (129,0; 162,1)	93,9 (85,3; 118,8)	138,1 (114,9; 198,6)
НЧ + ВЧ, $\text{мс}^2/\text{Гц}$	188,2 (170,7; 278,4)	117,6 (104,1; 178,8)	161,7 (142,4; 247,6)
НЧ/ВЧ	0,43 (0,22; 0,57)	0,35 (0,24; 0,51)	0,24 (0,18; 0,26)

Примечания: * $p < 0,05$ — значимость различий относительно группы крыс, которым вводился моксонидин в дозе 0,01 мг/кг; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; НЧ — низкочастотный компонент variability сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент variability сердечного ритма; n — количество животных в группе.

Таблица 2. Влияние моксонидина на поведение крыс линии Wistar в тесте «открытое поле»

Показатель	Контроль (n = 7)	Моксонидин 100 мкг/кг (n = 7)	Моксонидин 1000 мкг/кг (n = 7)
Латентный период, с	1 (0; 1)	1 (0; 1)	2 (1; 3,5)
Горизонтальная активность, квадраты	41 (32; 62)	46 (34; 60)	36 (33; 49)
Вертикальная активность, стойки	14 (13; 36)	26 (13; 30)	18 (16; 20)
Обследование отверстий, штуки	1 (0; 5)	4 (3; 5)	4 (1; 4)
Прохождение через центр, раз	3 (1; 3)	4 (2; 4)	1 (1; 2)
Грумминг, раз	3 (2; 6,5)	5 (3; 6)	2 (1; 4)

Примечание: n — количество животных в группе.

во второй серии опытов (8 крыс) — исходная реакция и после внутривенного введения моксонидина в дозах 10 и 100 мкг/кг с предварительным внутривенным введением преимущественного блокатора имидазолиновых рецепторов эфароксана (2 мг/кг).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0. Поскольку исследуемые группы включали небольшое количество животных, использовались методы непараметрической статистики. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, две зависимые — с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Результаты измерений представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75-й перцентили).

Результаты

У бодрствующих крыс уровень САД был в среднем 106 мм рт. ст., МСИ — 179,6 мс. Внутривенное введение моксонидина в дозе 100 мкг/кг не влияло на параметры гемодинамики, при этом наблюдалась тенденция к уменьшению общей мощности спектра ВСР (табл. 1). Моксонидин в дозе 1000 мкг/кг проявлял незначительный гипотензивный и симпатингибирующий эффекты (табл. 1).

По результатам теста «открытое поле» однократное внутривенное введение моксонидина в дозах 100 мкг/кг и 1000 мкг/кг не оказывало влияния

на локомоторную активность и тревожность крыс (табл. 2).

Как видно из таблицы 3 в ответ на условный раздражитель (звонок) сначала возникала тахикардия, затем повышалось АД. Внутривенное введение моксонидина в дозах 10 и 100 мкг/кг не влияло на изменения АД, обусловленные звонком, но уменьшало тахикардию, связанную с эмоциональным напряжением. Эффект моксонидина снимался предварительным введением эфароксана. Внутривенное введение моксонидина в дозах 10 и 100 мкг/кг не оказывало влияния на фоновые значения параметров гемодинамики.

Обсуждение

В экспериментах на наркотизированных крысах наблюдались дозозависимые эффекты моксонидина, которые проявлялись снижением АД, развитием брадикардии, снижением концентрации норадреналина в плазме крови и в головном мозге [17]. Антигипертензивное действие моксонидина наблюдалось и при введении препарата бодрствующим животным с повышенным уровнем АД [1].

Как показали проведенные нами эксперименты на ненаркотизированных нормотензивных животных, моксонидин не оказывал существенного влияния на параметры гемодинамики и компоненты спектра ВСР, отмечалась лишь тенденция к снижению АД и уменьшению симпатических влияний на работу сердца (что проявлялось незначительным снижением НЧ-компонента спектра ВСР).

Таблица 3. Амплитуда изменения параметров гемодинамики и время развития реакции на звонок до и после введения моксонидина

Экспериментальная группа	ДАД, мм рт. ст.	ДСИ, мс	t_1 , с	t_2 , с
Исходная (n = 11)	10,8 (7,9; 13,7)	-31,1 (-35,4; -26,8)	0,26 (0,01; 0,51)	2,7 (2,2; 3,2)
Моксонидин 10 мкг/кг	8,3 (7,4; 9,2)	-19,4* (-23,1; -15,7)	0,26 (0,05; 0,48)	2,3 (1,8; 2,8)
Моксонидин 100 мкг/кг	9,0 (6,4; 11,6)	-15,0** (-17,4; -12,6)	0,5 (0,2; 0,8)	2,9 (2,4; 3,4)
Исходная (n = 8)	10,6 (7,0; 14,2)	-19,8 (-28,6; -11,0)	0,04 (0; 0,08)	1,8 (1,4; 2,2)
Эфароксан 2 мг/кг + Моксонидин 10 мкг/кг	10,0 (7,7; 12,3)	-14,5 (-20,3; -8,7)	0,32 (0; 0,65)	2,2 (1,6; 2,8)
Эфароксан 2 мг/кг + Моксонидин 100 мкг/кг	8,6 (5,3; 11,9)	-17,8 (-22,5; -13,1)	0,1 (0; 0,22)	1,5 (1,2; 1,8)

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — значимость различий относительно исходных параметров; АД — среднее артериальное давление; МСИ — межсистоличный интервал; t_1 — латентный период изменений МСИ; t_2 — латентный период изменений АД на звонок; n — количество животных в группе.

Turcani M. (2008) в опытах на крысах линии Wistar при использовании телеметрической регистрации параметров наблюдал существенное уменьшение АД и ЧСС после подкожного введения моксонидина в дозе 3240 мкг/кг, в меньших дозах моксонидин не изменял параметров гемодинамики [18]. Также Turcani M. зарегистрировал уменьшение НЧ-компонента спектра ВСР после введения моксонидина в низких дозах и увеличение ВЧ-компонента после введения моксонидина в высоких дозах [18]. В исследованиях на здоровых добровольцах после введения моксонидина также отмечалось уменьшение НЧ/ВЧ вследствие увеличения ВЧ-компонента спектра ВСР [19], хотя в других работах [20] этот эффект не наблюдался. Не было зафиксировано изменение компонентов спектра ВСР и при однократном приеме другого агониста имидазолиновых рецепторов — рилменидина [21, 22]. Однако есть сообщения об уменьшении НЧ-компонента и увеличении ВЧ-компонента при длительной терапии рилменидином [23].

Известно, что клонидин, активатор имидазолиновых и α_2 -адренергических рецепторов, оказывает выраженное влияние на ВСР даже при однократном введении. После приема клонидина у здоровых добровольцев наблюдалось уменьшение НЧ/ВЧ за счет значительного увеличения ВЧ-компонента спектра ВСР [24, 25]. В экспериментах на мышях клонидин вызывал увеличение всех компонентов спектра ВСР

(НЧ, ВЧ и НЧ/ВЧ), однако при повышении дозы препарата увеличивался прирост, главным образом, ВЧ-компонента [26]. Данные эффекты клонидина были обусловлены усилением тонуса блуждающего нерва, поскольку снимались предварительной блокадой холинергических рецепторов [26].

В экспериментах показано, что введение клонидина изменяет поведение животных в тесте «открытое поле». Было установлено, что клонидин обладает анксиолитическим действием, а также снижает двигательную активность [27–30]. Эти эффекты препарата связывают с активацией центральных α_2 -адренергических рецепторов в locus coeruleus, поскольку их фармакологическая блокада существенно уменьшала вызванные клонидином изменения в поведении [27, 30]. Однако, как показали раннее проведенные нами эксперименты [1] и настоящее исследование, именно моксонидин, но не клонидин, уменьшал сердечно-сосудистый ответ на стресс, вызванный звонком. Этот эффект моксонидина был выражен уже после его внутривенного введения в дозе 10 мкг/кг [1], которая, по наблюдениям Szabo B. и соавторов (2001), недостаточна для изменения уровня норадреналина в плазме и в медиальной префронтальной коре [17]. Кроме того, данный эффект моксонидина отсутствовал после предварительного введения эфароксана (преимущественного блокатора имидазолиновых рецепторов). При этом, как показано

в настоящем исследовании, моксонидин в исследуемых дозах не влиял на локомоторную активность и тревожность крыс в тесте «открытое поле». Другие авторы наблюдали существенное снижение подвижности крыс только после введения моксонидина в больших дозах [10, 18]. В итоге можно предположить, что в уменьшение сердечно-сосудистого ответа на стресс и в седативное действие препаратов группы «имидазолины» вовлечены разные типы рецепторов. В первом случае эффект обусловлен активацией I1-рецепторов, во втором — $\alpha 2$ -адренергических рецепторов. Также результаты проведенных экспериментов позволяют сделать заключение, что у нормотензивных крыс функциональная активность имидазолиновых рецепторов снижена по сравнению с гипертензивными крысами. Возможно, этим обстоятельством и объясняется низкая эффективность моксонидина у крыс линии Wistar.

Заключение

1. Моксонидин в дозе 100 мкг/кг, введенный внутрибрюшинно крысам линии Wistar, не влияет на параметры гемодинамики, компоненты спектра ВСР и локомоторную активность животных.

2. Моксонидин в дозе 1000 мкг/кг, введенный внутрибрюшинно крысам линии Wistar, оказывает слабо выраженное гипотензивное и симпатотонизирующее действие и не влияет на локомоторную активность животных.

3. При внутривенном введении моксонидин в дозах 10 и 100 мкг/кг уменьшает тахикардическую реакцию на звонок; данный эффект снимается предварительным введением эфароксана.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Adrenergic and imidazoline mechanisms of circulation central regulation in rats of different lines. Russian journal of physiology. 2016; 102(4): 442–453. In Russian. [Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Адренергические и имидазолиновые механизмы центральной регуляции кровообращения у крыс разных линий. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2016; 102(4): 442–453].
2. Bousquet P, Feldman J, Bloch R, et al. The nucleus reticularis lateralis: a region highly sensitive to clonidine. Eur J Pharmacol. 1981; 69(3): 389–392.
3. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alfa adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. J Pharmacol Exp Ther. 1984; 230(1): 232–236.

4. Bousquet P, Feldman J, Tibirica E, et al. From alpha 2-adrenergic to endazoline receptors. Arch Mal Coeur Vaiss. 1989; 82(5): 11–14.
5. Bousquet P, Feldman J, Tibirica E, et al. New concepts on the central regulation of blood pressure. Alpha 2-adrenoceptors and «imidazoline receptors». Am J Med. 1989; 87(3C): 10S–13S.
6. Ernsberger P, Damon TH, Graff LM, et al. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I1-imidazoline sites. J Pharmacol Exp Ther. 1993;264(1) :172–182.
7. Chan CK, Head GA. Relative importance of central imidazoline receptors for the antihypertensive effects of moxonidine and rilmenidine. J. Hypertens. 1996; 14(7): 855–864.
8. Godwin SJ, Tortelli CF, Parkin ML, et al. Comparison of the baroreceptor-heart rare reflex effects of moxonidine, rilmenidine and clonidine in conscious rabbits. J Auton Nerv Syst. 1998; 72 (2–3):195–204.
9. Khokhlova ON, Murashev AN, Medvedev OS. Role of the rostroventrolateral medulla in moxonidine-induced changes in cardiochronotropic regulation. Bull Exp Biol Med. 2001; 132(5): 1073–1075.
10. Khokhlova ON, Murashev AN, Lavrova LN, et al. Effects of chronic administration of moxonidine in hypertensive rats SHR-SP. Eksp Klin Farmakol. 2000; 63(5): 21–23.
11. Feldman J, Grenay H, Monassier L, et al. Does a second generation of centrally acting antihypertensive drugs really exist? J Auton Nerv Syst. 1998; 72(2–3): 94–97.
12. Cervo L, Samanin R. Clonidine causes antidepressant-like effects in rats by activating alpha 2-adrenoceptors outside the locus coeruleus. Eur J Pharmacol. 1991;193(3):309–313.
13. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996; 93(5): 1043–1065.
14. Ilik MK, Kocaogullar Y, Koc O, et al. Beneficial effects of moxonidine on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. Turk Neurosurg. 2014;24(6):873–879.
15. Ma X-J, Shen F-M, Liu A-J et al. Clonidine, moxonidine, folic acid, and mecobalamin improve baroreflex function in stroke-prone, spontaneously hypertensive rats. Acta Pharmacol Sin. 2007; 28(10):1550–1558.
16. Menaouar A, El-Ayoubi R, Jankowski M, et al. Chronic imidazoline receptor activation in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens. 2002; 15(9):803–808.
17. Szabo B, Fritz T, Wedzony K. Effects of imidazoline antihypertensive drugs on sympathetic tone and noradrenaline release in the prefrontal cortex. Br J Pharmacol. 2001; 134(2):295–304.
18. Turcani M. Biphasic dose-dependent modulation of cardiac parasympathetic activity by moxonidine, an imidazoline I1-receptor agonist. J Cardiovasc Pharmacol. 2008; 52(6):524–535.
19. Kaya D, Barutcu I, Esen AM, et al. Acute effects of moxonidine on cardiac autonomic modulation. Pacing Clin Electrophysiol. 2010; 33(8):929–933.
20. De Vito G, Galloway SDR, Nimmo MA, et al. Effects of central sympathetic inhibition on heart rate variability during steady-state exercise in healthy humans.

Clin Physiol Funct Imaging. 2002; 22(1):32–38.

21. Onrat E, Kaya D, Kerpeten K, et al. The effects of rilmenidine on cardiac autonomic function in healthy volunteers. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57(8):745–750.

22. Shavarov A.A., Kasherininov Yu.R., Mamontov O.V., et al. Dynamics of sensitivity of cardiopulmonary baroreflex and heart rate variability in individuals with hypertension during acute drug tests: a comparison of rilmenidine and atenolol. *Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension*. 2002; 8(4): 136–140. In Russian. [Шаваров А.А., Кашерининов Ю.Р., Мамонтов О.В., и др. Динамика чувствительности кардиопульмонального барорефлекса и вариабельности сердечного ритма у лиц с гипертонической болезнью в ходе острых лекарственных тестов: сравнение рилменидина и атенолола. *Артериальная гипертензия*. 2002; 8(4): 136–140].

23. Nikitina N.N., Avtandilov A.G., Petrosyan K.R., et al. Arterial hypertension in young people: efficacy of sympatholytic therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007; 3 (2): 43–47. In Russian. [Никитина Н. Н., Автандилов А. Г., Петросян К. Р., и др. Артериальная гипертензия у молодых: эффективность симпатолитической терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3 (2): 43–47].

24. Tank J, Diedrich A, Szczech E, et al. Alpha-2 adrenergic transmission and human baroreflex regulation. *Hypertension*. 2004; 43(5):1035–1041.

25. Furlan R, Ardizzone S, Palazzolo L, et al. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 290(1):R224–232.

26. Tank J, Jordan J, Diedrich A, et al. Clonidine improves spontaneous baroreflex sensitivity in conscious mice through parasympathetic activation. *Hypertension*. 2004; 43(5):1042–1047.

27. Wu Z, Wang T, Li L, et al. Activation and blockade of α_2 -adrenoceptors in the prelimbic cortex regulate anxiety-like behaviors in hemiparkinsonian rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 519(4):697–704.

28. Wrenn CC, Heitzer AM, Roth AK, et al. Effects of clonidine and methylphenidate on motor activity in Fmr1 knockout mice. *Neurosci Lett*. 2015; 585:109–113.

29. De Angelis L. Multiple administration of carbamazepine, typical and atypical antidepressant drugs on clonidine-induced hypoactivity in mice. *In Vivo*. 1991; 5(4):393–396.

30. Mogilnicka E. Are beta- and alpha 2-adrenoceptors co-regulated during their stimulation? *Behavioral studies*. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1986; 38(5–6):521–528.

Информация об авторах:

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич, к.м.н., заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; заведующий лабораторией биофизики кровообращения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Кузьменко Наталия Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алма-

зова» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Tsyrlin Vitaliy A., MD, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre;

Pliss Mikhail G., PhD, Head of the Laboratory of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; Head of the Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Kuzmenko Natalia V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Physiology, Almazov National Medical Research Centre; Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.