

## Адренергические и имидазолиновые механизмы функционирования артериального барорецепторного рефлекса в краткосрочной и долговременной регуляции артериального давления

Н. В. Кузьменко, М. Г. Плисс,  
Н. С. Рубанова, В. А. Цырлин

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Северо-Западный федеральный медицинский  
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия  
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Первый Санкт-  
Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кузьменко Наталия Владимировна,  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Статья поступила в редакцию  
15.06.15 и принята к печати 02.09.15.

### Резюме

**Цель** настоящей работы заключалась в изучении того, как избирательная активация центральных адренергических и имидазолиновых рецепторов в условиях покоя и эмоционального напряжения влияет на функциональное состояние артериального барорецепторного рефлекса (БР) в кратковременной и долговременной регуляции артериального давления (АД). **Материалы и методы.** Эксперименты проводились на бодрствующих крысах линии Wistar. Для активации адренергических рецепторов был использован клонидин (в дозах 1 и 10 мг/кг), для активации имидазолиновых рецепторов — моксонидин (в дозах 10 и 100 мг/кг). Эмоциональное напряжение вызывалось звуковым сигналом — звонком. **Результаты.** Проведенные исследования показали, что активация имидазолиновых рецепторов центральной нервной системы не изменяет уровень АД, в то время как в центральной регуляции исходного тонуса сосудов и деятельности сердца активную роль играют альфа 2-адренергические системы. Показано, что в функционировании БР участвуют как имидазолиновые, так и альфа 2-адренергические системы. **Выводы.** Активация имидазолиновых рецепторов у крыс, находящихся в условиях эмоционального напряжения, восстанавливает исходный БР и уменьшает подъем АД. Альфа 2-адренергические системы не имеют существенного значения в реализации сердечно-сосудистых проявлений эмоционального напряжения.

**Ключевые слова:** артериальный барорецепторный рефлекс, адренергические рецепторы, имидазолиновые рецепторы, эмоциональное напряжение

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Рубанова Н. С., Цырлин В. А. Адренергические и имидазолиновые механизмы функционирования артериального барорецепторного рефлекса в краткосрочной и долговременной регуляции артериального давления. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):522–528. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-522-528.

## Adrenergic and imidazoline mechanisms of arterial baroreceptor reflex in the short and long-term regulation of blood pressure

N. V. Kuzmenko, M. G. Pliss,  
N. S. Rubanova, V. A. Tsyrlin

V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia  
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,  
V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre, 2 Akkuratov street,  
St Petersburg, 197341 Russia.  
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 15 June 2015; accepted  
2 September 2015.

### Abstract

**Objective.** The purpose of this work was to study how selective activation of central adrenergic and imidazoline receptors influence functional state of the blood baroreceptor reflex (BR) in the short and long-term regulation of blood pressure (BP) at rest and under emotional stress. **Design and methods.** Experiments were conducted on awake Wistar rats. Clonidine (1 and 10 mg/kg) was used for adrenergic receptors activation, moxonidine (10 and 100 mg/kg) was used for imidazoline receptor activation. Emotional stress was caused by sound signal (a ring). **Results.** Studies demonstrated that the activation of central imidazoline receptors does not change BP level, while alpha 2-adrenergic systems play a major role in the central regulation of vascular tone and cardiac function. Both imidazoline and alpha 2-adrenergic systems participate in functioning of baroreceptor reflex. **Conclusions.** Emotional stress-associated imidazoline receptor activation restores initial BR and reduces BP elevation in rats. Alpha 2-adrenergic systems do not have a significant impact on cardiovascular manifestations of emotional tension.

**Key words:** arterial baroreceptor reflex, adrenergic receptors, imidazoline receptors, emotional stress

*For citation:* Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS, Tsyrlin VA. Adrenergic and imidazoline mechanisms of arterial baroreceptor reflex in the short and long-term regulation of blood pressure. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(5):522–528. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-522-528.

### Введение

Известно, что артериальный барорецепторный рефлекс (БР) принимает участие как в стабилизации артериального давления (АД) при кратковременных переходных процессах, так и в длительной регуляции кровообращения [1]. От состояния механорецепторного рефлекса из области высокого давления зависит не только величина сдвигов гемодинамики при эмоциогенном воздействии, но и способность организма противодействовать развитию длительной артериальной гипертензии. Предполагается, что в нейрохимической организации нервных структур, ответственных за функционирование механорецепторных рефлексов,

большое значение имеют адренергические системы. Показано [2], что соединения, активирующие альфа 2-адренорецепторы мозга, усиливают БР в покое и при этом угнетают прессорные реакции, обусловленные эмоциональным напряжением. Однако исследования последних лет позволяют предположить, что эффект ряда адренопозитивных веществ (и прежде всего производных имидазолина) может быть связан с активацией не только (или не столько) альфа 2-адренорецепторов, но и имидазолиновых рецепторов, идентифицированных в различных структурах головного мозга [3]. В то же время сравнение эффективности влияния лигандов адренергических и имидазолиновых рецепторов

на функционирование БР как при долговременной регуляции АД, так и в модуляции БР при эмоциональном напряжении до настоящего времени практически не проводилось.

**Цель настоящей работы** — осуществить у бодрствующих крыс избирательную активацию центральных адренергических и имидазолиновых рецепторов в условиях как покоя, так и эмоционального напряжения, и определить роль активации этих систем в обеспечении исходного уровня АД и адаптивных сдвигов гемодинамики при эмоциональном стрессе.

### Материалы и методы

#### *Общие положения и протокол экспериментов*

Работа была проведена на лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 200–350 г ( $n = 51$ ). Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом центра; было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

В условиях свободного поведения у животных регистрировались среднее АД, межсистолический интервал (МСИ), а также артериальный БР в состоянии покоя и при аверсивном эмоциогенном воздействии, вызванном условным сигналом (звонком).

Для регистрации АД и внутривенного введения препаратов всем крысам за 2 дня до эксперимента в брюшную аорту (через бедренную артерию) и в бедренную вену вживляли катетеры из полиэтилена высокого давления диаметром 0,5–0,6 мм (Курганский комбинат медполимеров «Синтез»), заполненные раствором гепарина («Гедон Рихтер», Швейцария) в концентрации 500 МЕ/мл.

Все оперативные вмешательства проводились животным под общим наркозом (5 мл/кг 20 % оксибутирата натрия и 18 мг/кг нембутала).

Во время эксперимента крысы находились в экспериментальной камере из оргстекла  $230 \times 170 \times 140$  мм; их движения ограничивались только сосудистыми катетерами, которые присоединялись через полиэтиленовые переходники: соответственно артериальный катетер к крану, соединяющему его с ртутным манометром и датчиком для регистрации АД (тензодатчик АД МНПП «Сампо»), а венозный катетер — к микроинъектору, через который вводились в ходе опыта исследуемые препараты.

Регистрация среднего АД и МСИ производилась с помощью автоматической установки [4]. Сигнал с датчика АД после усиления поступал через 10-разрядный аналого-цифровой преобразователь в IBM-совместимый компьютер для математической

обработки по программе, позволяющей с точностью до 1,5 мм рт. ст. определять среднее за сердечный цикл АД, с погрешностью менее 2 мс вычислять МСИ в диапазоне изменений от 100 до 360 мс, вычислять средние значения АД и МСИ и их вариабельность в виде среднеквадратичного отклонения на любом выбранном участке непрерывной записи, а также вычислять величину кардиохронотропного компонента барорефлекса.

#### *Тестирование барорецепторного рефлекса*

В ходе всех экспериментов у животных с интактными аортальными и каротидными барорецепторами проводилось тестирование БР в покое и при эмоциональном напряжении путем регистрации изменения МСИ при однократном внутривенном введении мезатона в дозе 0,03–0,1 мг/кг, вызывающем кратковременное повышение АД на 30–50 мм рт. ст. Величина БР измерялась в области, соответствующей линейному участку кривой, описывающей изменения МСИ при искусственном подъеме АД [4–6]. Вычисления величины БР как коэффициента линейной регрессии между скоростями изменения МСИ и подъема АД осуществлялись исходя из скоростей изменения соответствующих показателей. Коэффициент регрессии, представляющий собой тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс, отражал количественное значение величины БР [7].

#### *Двусторонняя сино-каротидно-аортальная бародеафферентация*

Для проведения отдельной серии опытов 17 крысам за 3–4 дня до постановки эксперимента проводилась двусторонняя сино-каротидно-аортальная бародеафферентация. Аортальные барорецепторы денервировались при пересечении шейного симпатического ствола на уровне С2 и аортального нерва на уровне С3. Каротидные барорецепторы денервировались перерезкой синокаротидного нерва в зоне каротидного синуса с последующей обработкой бифуркации насыщенным раствором фенола (600 мг фенола на 10 мл физиологического раствора). Контроль эффективности бародеафферентации осуществлялся путем болюсного введения раствора мезатона. Исчезновение рефлекторной брадикардии свидетельствовало об успешности вмешательства.

#### *Эксперименты в условиях эмоционального напряжения*

Отрицательное эмоциональное состояние у крыс в ходе эксперимента вызывалось резким звуковым сигналом (звонком) продолжительностью 15 секунд, который в период обучения животных сочетался с электрическим раздражением корня хвоста (30 стимул/с, длительность импульса — 1 мс, величина 2,5–3 мА, длительность стиму-

ляции — 2 с) с помощью электростимулятора ЭСЛ-2. Для подкрепления условного раздражителя использовалась стимуляция корня хвоста с интенсивностью 6 порогов, вызывающая у крыс генерализованную реакцию с писком, вращением, агрессией, направленной на электроды. Сочетание звонка с болевым раздражением повторялось 3 раза в течение 3 дней. После обучения во время эксперимента регистрировались изменения гемодинамики только на условный раздражитель — звонок.

При анализе гемодинамической реакции при эмоциональном напряжении оценивались амплитуда колебания АД и МСИ, а также тестировался БР на фоне максимальной амплитуды изменений АД.

#### *Эксперименты с агонистами и блокаторами адренергических и имидазолиновых рецепторов*

Для нейрохимического исследования роли адренергических и имидазолиновых систем в функционировании гемодинамики были использованы агонист адренергических и имидазолиновых рецепторов клонидин (в дозах 1 и 10 мкг/кг), преимущественный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (в дозах 10 и 100 мкг/кг), селективный блокатор альфа 2-адренорецепторов иохимбин (в дозе 2 мг/кг), блокатор имидазолиновых и альфа 2-адренергических рецепторов эфароксан (в дозе 2 мг/кг). Все вещества вводились внутривенно. Клонидин, иохимбин и эфароксан предварительно разводились в физиологическом растворе, в результате чего получались растворы следующих концентраций: для клонидина в дозе 1 мкг/кг — 0,0001 %; для клонидина в дозе 10 мкг/кг — 0,001 %; для иохимбина в дозе 2 мг/кг — 0,2 %; для эфароксана в дозе 2 мг/кг — 0,2 %. Получение раствора моксонидина 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 «Сунт 0.4» («Solvay-Pharma», Бельгия) в смеси равных объемов (по 5 мл) 1N HCl и буфера с последующим титрованием 6 % NaOH до pH 7.0. В результате моксонидин в дозе 10 мкг/кг вводился внутривенно в виде 0,0004 % раствора, а моксонидин в дозе 100 мкг/кг — в виде 0,004 % раствора.

#### *Статистическая обработка*

Статистическая обработка проводилась с помощью оценки значимости различий средних тенденций по критерию Стьюдента, парному тесту Уилкоксона с использованием компьютерной программы «Microsoft Excel 97» (двухвыборочный

t-тест с различными дисперсиями). Результаты измерений представлены в виде «среднее значение  $\pm$  среднее отклонение».

#### **Результаты**

В состоянии покоя исходный уровень АД составлял  $98,7 \pm 7,9$  мм рт. ст., МСИ был равен  $164,6 \pm 17,8$  мс, величина артериального БР составляла  $1,08 \pm 0,29$  мс/мм рт. ст. У крыс с деафферентацией сино-каротидно-аортальной зон величина АД составляла  $117,0 \pm 10,0$  мм рт. ст., МСИ —  $158,0 \pm 15,2$  мс.

Клонидин в дозе 1 мкг/кг практически не изменял, а в дозе 10 мкг/кг — снижал АД (до  $90,7 \pm 5,3$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ). МСИ увеличивался уже после введения клонидина в дозе 1 мкг/кг (до  $184,7 \pm 7,0$  мс), а после введения клонидина в дозе 10 мкг/кг составлял  $193,0 \pm 14,2$  мс ( $p < 0,01$ ). Одновременно увеличивалась величина артериального БР, который после введения клонидина в дозе 10 мкг/кг составлял  $1,81 \pm 0,35$  мс/мм рт. ст.

У крыс с перерезанными сино-каротидными и аортальными нервами после введения клонидина в дозе 10 мкг/кг величина АД и МСИ составляли  $81,9 \pm 8,6$  мм рт. ст. и  $200,7 \pm 20,8$  мс соответственно.

Иохимбин в дозе 2 мг/кг практически не влиял на регистрируемые гемодинамические параметры. Предварительное введение иохимбина крысам снижало гипотензивное действие клонидина в дозе 10 мкг/кг и способность клонидина увеличивать МСИ. При этом иохимбин предотвращал способность клонидина в дозе 10 мкг/кг увеличивать БР (табл. 1).

В отличие от клонидина, моксонидин даже в дозе 100 мкг/кг не снижал исходное АД и не изменял МСИ, хотя увеличивал БР ( $0,98 \pm 0,09$  мс/мм рт. ст. до введения препарата и  $1,2 \pm 0,1$  мс/мм рт. ст. после введения моксонидина;  $p < 0,05$ ). Эфароксан в дозе 2 мг/кг не оказывал влияния на гемодинамические показатели в покое. Моксонидин (100 мкг/кг), введенный после инъекции эфароксана (2 мг/кг), также не изменял регистрируемые показатели гемодинамики (табл. 2).

Эксперименты по изучению сдвигов гемодинамики при негативном эмоциогенном воздействии у крыс с интактными механорецепторными зонами показали, что у большинства животных в ответ на звуковой стимул имеет место повышение АД (средний уровень АД повышался на  $11,1 \pm 5,2$  мм рт. ст.), тахикардия (МСИ укорачивался на  $21,5 \pm 11,2$  мс) и угнетение БР (на  $29,2 \pm 13,1$  %). После денервации основных механорецепторных зон при негативном эмоцио-

Таблица 1

**ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ИХ ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ  
ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИОХИМБИНА В ДОЗЕ 2 МГ/КГ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АКТИВАЦИИ АЛЬФА  
2-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ КЛОНИДИНОМ В ДОЗЕ 10 МКГ/КГ**

| Параметры          | Исходная     | Иохимбин<br>2 мг/кг | Клонидин<br>10 мкг/кг<br>(после предварительного<br>введения иохимбина<br>в дозе 2 мг/кг) |
|--------------------|--------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| АД, мм рт. ст.     | 93,1 ± 6,2   | 88,6 ± 8,0          | 80,3 ± 6,5*                                                                               |
| МСИ, мс            | 158,4 ± 21,0 | 170,8 ± 22,3        | 183,4 ± 26,9                                                                              |
| БР, мс/мм рт. ст.  | 1,10 ± 0,30  | 1,38 ± 0,49         | 1,30 ± 0,16                                                                               |
| ДАД, мм рт. ст.    | 7,2 ± 2,3    | 7,3 ± 2,9           | 5,6 ± 2,1                                                                                 |
| ДМСИ, мс           | -25,0 ± 16,7 | -23,1 ± 10,1        | -18,9 ± 7,4                                                                               |
| ДБР, мс/мм рт. ст. | -0,27 ± 0,19 | -0,42 ± 0,25        | -0,23 ± 0,15                                                                              |

**Примечание:** АД — артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; БР — артериальный барорецепторный рефлекс; \* —  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ИХ ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ  
ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЭФАРОКСАНА В ДОЗЕ 2 МГ/КГ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АКТИВАЦИИ  
ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ МОКСОНИДИНОМ В ДОЗЕ 100 МКГ/КГ**

| Параметры          | Исходная     | Эфароксан<br>2 мг/кг | Моксонидин<br>100 мкг/кг<br>(после предварительного<br>введения Эфароксана<br>в дозе 2 мг/кг) |
|--------------------|--------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| АД, мм рт. ст.     | 95,3 ± 6,9   | 90,6 ± 7,1           | 94,9 ± 9,4                                                                                    |
| МСИ, мс            | 162,2 ± 18,8 | 189,1 ± 38,0         | 166,6 ± 21,2                                                                                  |
| БР, мс/мм рт. ст.  | 0,90 ± 0,27  | 1,10 ± 0,40          | 0,88 ± 0,33                                                                                   |
| ДАД, мм рт. ст.    | 10,6 ± 4,3   | 13,8 ± 5,9           | 8,6 ± 3,9                                                                                     |
| ДМСИ, мс           | -19,8 ± 10,5 | -19,4 ± 15,9         | -17,8 ± 5,6                                                                                   |
| ДБР, мс/мм рт. ст. | -0,30 ± 0,15 | -0,36 ± 0,23         | -0,20 ± 0,12                                                                                  |

**Примечание:** АД — артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; БР — артериальный барорецепторный рефлекс.

генном воздействии происходит только падение АД (на  $14,6 \pm 6,4$  мм рт. ст.).

После введения клонидина в дозах 1 и 10 мкг/кг амплитуда сдвигов АД и МСИ, а также степень угнетения БР при эмоциогенном воздействии не изменились. Если исходная реакция АД на звонок в этой группе животных была  $14,7 \pm 5,0$  мм рт. ст., то после введения клонидина в дозе 1 мкг/кг она составила  $12,1 \pm 2,0$  мм рт. ст. После введения клонидина в дозе 10 мкг/кг прессорная реакция была  $12,7 \pm 3,4$  мм рт. ст. Клонидин практически не изменял и снижение БР на эмоциональное возбуждение. Если исходное угнетение барорефлекса на звонок было  $32,9 \pm 16,7\%$ , то после введения клонидина в дозе 1 мкг/кг —  $29,6 \pm 13,6\%$ , а в дозе 10 мкг/кг —  $29,0 \pm 21,3\%$ .

После предварительного введения иохимбина клонидин также не вызывал существенных изменений реакции сердечно-сосудистой системы на стресс (табл. 1).

Введение моксонидина вызывало уменьшение двигательной реакции животных, а также изменения в реакции сердечно-сосудистой системы на звуковой стресс. Так, после введения моксонидина наблюдалась тенденция к уменьшению подъема АД и ослаблению тахикардии при эмоциональном напряжении. Если исходная величина подъема АД составляла —  $10,8 \pm 4,3$  мм рт. ст., а укорочение МСИ —  $31,1 \pm 6,4$  мс, то после введения моксонидина уже в дозе 10 мкг/кг реакция АД составила  $8,3 \pm 1,3$  мм рт. ст., а сердечного ритма (МСИ) —  $19,4 \pm 5,5$  мс ( $p < 0,05$ ). Наряду со снижением сдви-

гов АД на эмоциональное напряжение моксонидин восстанавливал и величину БР. Если исходное угнетение БР в ответ на звонок составило  $29,3 \pm 15,0\%$ , то после введения моксонидина в дозе 10 мкг/кг —  $18,7 \pm 6,7\%$  ( $p < 0,05$ ). Эфароксан полностью снимал антистрессорное действие моксонидина в дозе 10 мкг/кг и восстанавливал исходную прессорную реакцию и степень угнетения БР (табл. 2).

У животных с перерезанными сино-каротидными и аортальными нервами ни клонидин, ни моксонидин не изменяли падения АД, обусловленного условным раздражителем.

### Обсуждение

Широкое использование построений, заимствованных из теории автоматического регулирования, позволило разработать представление о существовании нейрональной циркуляторной контролирующей системы, ведущей себя как простой регулятор с переменной установочной точкой [8]. Согласно этому представлению в центральную нервную систему поступают сигналы об изменениях в состоянии сердечно-сосудистой системы, запускаемые изменениями во внутрисосудистом давлении через артериальные и другие механорецепторы. Аfferентные входы от интерорецепторов обеспечивают информацию о состоянии различных систем организма. На ее основе в центральной нервной системе формируется «установочная точка» (set point), то есть та величина АД, которая для данного состояния организма представляется оптимальной. В настоящее время произошло изменение представлений о локализации «установочной точки» [9]. Прежнее представление о «хронической почечной функциональной кривой», определяющей отношение между почечным перфузионным давлением и почечной экскрецией натрия и воды сменилось взглядами о локализации установочной точки внутри центральной нервной системы. Высказываются предположения, что таким субстратом в центральной нервной системе является ядро солитарного тракта [10]. Относительно почечного и нейрогенного механизмов длительной регуляции АД есть мнение, что почечная экскреция натрия координируется через симпатические нервы почки, а функциональная активность этих нервов регулируется БР в долговременном режиме [11, 12].

Возможность длительного снижения АД при активации аfferентных систем сино-каротидной зоны явилась одним из аргументов, позволивших предположить роль БР в длительном контроле АД [13].

Как показали проведенные наблюдения, клонидин снижает исходное АД как в условиях интактных

аортальных и сино-каротидных нервов, так и после денервации основных механорецепторных зон. При этом иохимбин (блокатор адренергических рецепторов) уменьшает эффект клонидина. Гипотензивный эффект клонидина сопровождается увеличением БР. Однако утверждать, что корреляция между увеличением БР и гипотензивным эффектом препарата может быть причинно-следственной связью, не позволяют данные о том, что снижение АД после введения клонидина наблюдается и у животных с деафферентацией сино-каротидно-аортальной зон. Вероятно, в функционировании БР в долговременной регуляции АД (во всяком случае, у нормотензивных животных) имидазолиновые механизмы не имеют существенного значения. Иную роль имидазолиновые рецепторы играют в механизме повышения АД при эмоциональном напряжении.

Величина сдвигов кровообращения при эмоциональном напряжении зависит не только от интенсивности и характера эмоциогенного воздействия, но и от состояния тех механизмов ее регуляции, в функции которых входит противодействие отклонениям гемодинамики при различных возмущающих влияниях. Среди этих механизмов основное значение придают сино-аортальному БР. Подавление этого рефлекса [14, 15], наблюдаемое при эмоциональном стрессе, является одной из причин повышения АД [16].

Как показали проведенные исследования, моксонидин (но не клонидин) снижал прессорные реакции, обусловленные эмоциональным напряжением. Снижение прессорных реакций происходило одновременно с восстановлением механорецепторного рефлекса. При этом моксонидин не изменял гипотензивной реакции на стресс у крыс с денервацией механорецепторных зон. Эти данные позволяют предположить роль имидазолиновых систем в функционировании БР при краткосрочной регуляции АД.

Практический интерес к лекарственным соединениям, способным активировать имидазолиновые системы, усиливается в последнее время. Созданы новые препараты, способные избирательно активировать 1-имидазолиновые рецепторы [17, 18]. Позитивный эффект этих соединений обусловлен не только их антигипертензивным эффектом, но и способностью благоприятно влиять на органы-мишени [19]. Сегодня доказана связь имидазолиновых систем с адренергической, допаминергической, глутаминергической и другими системами мозга [20]. Как показали проведенные нами исследования, роль артериального БР в долговременной и краткосрочной регуляции АД, возможно, и реализуется через прямую активацию имидазолиновых систем

и опосредованно — через активацию сопряженных нейрoхимических систем мозга.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Шляхто Е. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Барорецепторный рефлекс и долговременная регуляция артериального давления. СПб.; 2011. 153 с. [Shlyakhto EV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Baroreceptor reflex and long-time regulation of arterial pressure. St Petersburg; 2011. 153 p. In Russian].
2. Tsyrlin VA, Bravkov MF. Effects of alpha-adrenoceptor stimulating drugs on baroreceptor reflex in conscious cats. *Eur J Pharmacol.* 1980;67:75–83.
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. Гавриков К. Е. Автоматизированная установка для регистрации и анализа артериального давления и периода сердечных сокращений у бодрствующих животных. *Физиол. журн. СССР.* 1991;77(12):102–105. [Gavrikov KE. The automated system for registration and analysis of blood pressure and heart rate period in awake animals. *Physiological journal of USSR.* 1991;77(12):102–105. In Russian].
5. Бравков М. Ф., Бершадский Б. Г. Роль барорецепторов в регуляции сердечного ритма у бодрствующих животных. *Физиол. журн. СССР.* 1978;64:475–482. [Bravkov MF, Bershadsky BG. Role of baroreceptors in the regulation of cardiac rhythm in awake animals. *Physiological journal of USSR.* 1978;64:475–482. In Russian].
6. Tsyrlin VA, Pliss MG, Patkina NA, Bershadsky BG, Ereemeev VS. Baroreceptor reflex inhibition as a mechanism for raising blood pressure under negative emotions. In: *Systems Research in Physiology*, Gordon and Breach Science Publishers. Amsterdam. 1989;3:329–341.
7. Smyth HS, Sleight PS, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. *Circulat Res.* 1969;24:109–121.
8. Korner PI. Central nervous control of autonomic function: possible implications in the pathogenesis of hypertension. *Circul Res.* 1970;27(1.II):159–168.
9. Osborn JW. Hypothesis: set-points and long-term control of arterial pressure. A theoretical argument for a long-term arterial pressure control system in the brain rather than the kidney. *Clin Exper Pharmacol Physiol.* 2005;32:384–393.
10. Zanutto BS, Valentinuzzi ME, Segura ET. Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitaries. *Biomed Eng Online.* 2010;9:4.
11. Malpas SC. What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(1): R1–R12.
12. Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, May PJ, Cunningham JT. Recent insight into the interaction between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *Am J Physiol Regul Inegr Comp Physiol.* 2005;288(4): R828–R836.
13. Thrasher TN. Baroreceptors and the long-term control of blood pressure. *Exp physiol.* 2004;89(4):331–335.
14. Adams DB, Bacelli G, Mancina G, Zanchetti A. Cardiovascular changes during naturalli elicited fighting behavior in the cat. *Am J Physiol.* 1969;216(5):1226–1235.
15. Korner P, West M, Shaw I. Central nervous resetting of baroreceptor reflexes. *Australian J Exp Biol Med Sci.* 1973;51(1):53–54.
16. Цырлин В. А., Плисс М. Г. Обеспечение гипертензии при авersive эмоциональных воздействиях как одна из функций барорецепторного рефлекса. *Бюлл. exper. биол. мед.* 1985;5:56–59. [Tsyrlin VA, Pliss MG. Ensuring of hypertension with aversive emotogenic effects as one of the functions of the baroreceptor reflex. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1985;5:56–59. In Russian].
17. Nikolic K, Agbaba D. Imidazoline antihypertensive drugs: elective i (1)-imidazoline receptor activation. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(4):209–216.
18. Boblewski K, Lehmann A, Saczewski F, Kornicka A, Rybczyńska A. Vagotomy reveals the importance of the imidazoline receptors in the cardiovascular effects of marsanidine and 7-ME-masanidine in rats. *Pharmacol Rev.* 2014;66(5):874–879.
19. Karlafti EF, Hartzitoliou AI, Karlaftis AF, Baltatzis MS, Koliakos GG, Savopoulos CG. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: an update on metabolism, cardio, and other target organ protection. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(4):253–256.
20. Rusu G, Mutitelu-Tartau L, Lupusoru CE, Lupusoru RV, Grigoraş I, Popa G et al. Imidazoline receptor antagonists idazoxan and efaroxan enhance locomotor function in rats. *Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi.* 2015;119(1):193–200.

### Информация об авторах:

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Рубанова Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

### Author information:

Nataliya V. Kuzmenko, PhD, Biology Sciences, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, V.A. Almazov North-West Medical Research Centre, Laboratory of Circulation Biophysics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Michael G. Pliss, MD, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, V.A. Almazov North-West Medical Research Centre, Laboratory of Circulation Biophysics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Nataliya S. Rubanova, Junior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, V.A. Almazov North-West Medical Research Centre, Laboratory of Circulation Biophysics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, V.A. Almazov North-West Medical Research Centre, Department of Pharmacology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.