

ОБЗОР

В.А.Цырлин, Н.В.Кузьменко, М.Г.Плисс

РОЛЬ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ (ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА)

НИИ кардиологии МЗ РФ, Институт сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова г. Санкт-Петербург

Рассматривается роль имидазолиновых рецепторов в регуляции кровообращения и фармакологические эффекты препаратов, вызывающих их активацию.

Ключевые слова: имидазолиновые рецепторы, кровообращение, клонидин, рилменидин

Рассматривается роль имидазолиновых рецепторов в регуляции кровообращения и фармакологические эффекты препаратов, вызывающих их активацию.

Ключевые слова: имидазолиновые рецепторы, кровообращение, клонидин, рилменидин

Первые представления о наличии рецепторных сайтов, отличных от альфа 2-адренорецепторов, появились в начале восьмидесятых годов. Bousquet et al. (1981, 1984) поставили задачу выяснить, действительно ли эффект агонистов адренергических рецепторов связан с активацией именно альфа 2-адренорецепторов. Авторы обнаружили, что медленная билатеральная инъекция клонидина в небольших дозах в латеральное ретикулярное ядро продолговатого мозга приводит к гипотензии и брадикардии.

В то же время, при введении нормотензивным котам в латеральное ретикулярное ядро продолговатого мозга альфа-метилнорадреналина артериальное давление не изменяется, а клонидиноподобное соединение St-587 вызывает дозозависимый гипотензивный эффект. Таким образом, результаты проведенных экспериментов

свидетельствовали о том, что селективные агонисты альфа 2-адренорецепторов (а именно этими свойствами и обладает альфа-метилнорадреналин) не оказывают свое действие в области латерального ретикулярного ядра продолговатого мозга, в то время как производные имидазолина (к этим соединениям по химической структуре и относятся клонидин и его дериваты) вызывают гипотензию, влияя именно на эту структуру.

На основании этих экспериментов и появилось первое предположение о возможности существования непосредственно имидазолиновых (imidazoline-preferring) рецепторов. В дальнейшем было показано (Bousquet et al., 1989 а), что не только альфа-метилнорадреналин, но и сам норадреналин не оказывают гипотензивного эффекта при введении в латеральное ретикулярное ядро.

На основании своих исследований Bousquet et al. (1989, б) утверждают, что ни эндогенные лиганды альфа-адренорецепторов, ни другие фенилалкиламины не вызывают гипотензию при введении в латеральное ретикулярное ядро потому, что в этом ядре локализованы не адренорецепторы, а имидазолиновые рецепторы.

Dominiak (1994) сформулировал ряд требований, которым должна соответствовать структура, чтобы ее считали рецептором. К этим требованиям относятся:

- а) установление последовательности аминокислот в специфическом рецепторном белке;
- б) фармакологические эффекты активации рецептора должны быть специфическими и эти эффекты должны предотвращаться блокаторами рецептора;
- в) обязательным должно быть наличие эндогенных лигандов.

На основании анализа этих требований автор приходит к выводу о локализации имидазолиновых рецепторов в вентролатеральной части продолговатого мозга у крысы, быка и человека. Имидазолиновые рецепторы представляют собой популяцию, чувствительную к клонидину и не чувствительную к катехоламинам, и она представляет собой 20–30% [3H] клонидин-связывающего сайта в латеральном ретикулярном ядре быка и 100% в ядре человека.

Утверждается, что лигандом имидазолиновых рецепторов является не катехоламин и не пептид. Альфа 2-адренорецепторы и имидазолиновые рецепторы отличаются по анатомическому распределению, молекулярным свойствам и радиолигандному связыванию (Lehmann et al., 1989).

Zonnenchein et al. (1990), отметили общность фармакологических свойств адрено- и имидазолинового рецепторов и высказали предположение, что открытие К-каналов агонистами альфа 2-адренорецепторов является путем, который может участвовать и в функционировании агонистов имидазолиновых рецепторов.

Lanier et al. (1993) считают, что существуют, по крайней мере, три субтипа так называемых имидазолин/гуанидиновых рецептивных сайта, которые отличаются по способности связываться с лигандом, молекулярной массе и тканевому распределению. Гетерогенность имидазолиновых рецепторов была выявлена и в мозге человека (Escriba et al., 1994).

В дальнейшем (Evans, Haynes, 1994) было выявлено 12 субтипов имидазолиновых рецепторов. Функционально имидазолиновые рецепторы разделяются на два типа. Для первого типа рецепторов (II тип) характерно связывание с клонидином и идазоксаном (более подробное описание этого соединения представлено ниже), а для I2 типа – связывание с идазоксаном и отсутствие связывания с клонидином (Bousquet et al., 1998).

Естественно, потому, что гипотензивный эффект клонидиноподобных групп реализуется через II тип рецепторов. Greney et al. (1994) первыми выделили и описали белок из мозга человека, идентифицируемый как белок имидазолинового рецептора, и установили, что его масса равен 43 кДа. Этот белок отличается тем, что связывается с клонидином.

До настоящего времени предпринимаются попытки идентифицировать эндогенный лиганд имидазолино-

вых рецепторов. Atlas, Burstein (1984, а) показали, что вещество (названное клонидин замещающей субстанцией), выделенное из мозга теленка, специфически связывается с альфа-адренергическими рецепторами мозга и тромбоцитами.

В отличие от клонидина и других агонистов альфа 2-адренорецепторов, это соединение не изменяет базальный уровень аденилатциклазы в тромбоцитах, оно термостабильно и не разрушается протеолитическими ферментами. Это соединение конкурирует как с агонистами, так и с антагонистами альфа 2-адренорецепторов и не является катехоламином (Atlas, Burstein, 1984 б).

Исследование биологических свойств клонидин-замещающей субстанции показало, что это соединение при внутримозговом введении вызывает снижение артериального давления, причем гипотензия уменьшается, если животным предварительно разрушить латеральное ретикулярное ядро продолговатого мозга (Meeley et al., 1986).

Bousquet et al. (1986) высказали предположение, что клонидин замещающая субстанция является эндогенным конкурентом клонидина. По своей химической структуре это соединение не является пептидом, содержит группу NH и имеет молекулярную массу 587,8±2 дальтона (Atlas et al., 1987). Естественно, что дальнейшие исследования были направлены на выяснение биологических свойств клонидин замещающей субстанции.

В исследованиях, проведенных на разных видах животных, Bousquet et al. (1987) установили, что клонидин замещающая субстанция препятствует связыванию меченого клонидина с мембранами клеток.

Соединения в латеральное ретикулярное ядро продолговатого мозга кошек – место гипотензивного действия клонидина, по мнению авторов, приводит к увеличению среднего артериального давления. Гипертензия возникает и при инфузии соединения в вертебральную артерию, причем инфузия клонидин- замещающей субстанции предотвращает гипотензивное действие самого клонидина.

У крыс интрацистернальное введение клонидин-замещающей субстанции также повышает артериальное давление и предотвращает гипотензивный эффект клонидина. В результате проведенных исследований авторы делают заключение, что субстанция представляет собой эндогенный некатехоламинергический лиганд рецепторов, включенных в гипотензивное действие клонидина.

По мнению Dontenwill et al. (1988), молекула эндогенного лиганда имидазолиновых рецепторов содержит аминоклонидин или гуанидиновую часть. Bousquet et al. (1989 в) считают что эндогенным лигандом является эндазолин.

Так как клонидин-замещающая субстанция была впервые выделена из мозга быка, были предприняты попытки идентифицировать субстанцию и в тканях человека, и она была обнаружена в сыворотке крови, моче и в цереброспинальной жидкости (Atlas, 1995). Согласно Li et al. (1994) клонидин-замещающая субстанция по химической структуре представляет собой «агматин» – т. е. декарбоксилированный аргинин.

Фермент, синтезирующий агматин (аргинин декарбоксилаза), присутствует в мозгу. Авторы делают заключение, что именно агматин, синтезируемый локально, является эндогенным агонистом имидазольных рецепторов, некатехоламинергическим агонистом альфа 2 адренорецепторов и может выступать в качестве нейромедиатора.

Подробный анализ кандидатов на роль эндогенного лиганда, связывающегося со всеми подклассами имидазолиновых рецепторов, был проведен Reis et al. (1995). Авторы отметили, что, подобно клонидину, клонидин-замещающая субстанция сокращает аорту и угнетает агрегацию тромбоцитов, действуя как агонист альфа 2 адренорецепторов.

В то же время, в отличие от клонидина, субстанция сокращает гладкие мышцы желудка и усиливает высвобождение катехоламинов из хромаффинных клеток надпочечников – т. е. вызывает эффекты, приписываемые активации имидазольных рецепторов.

Авторы указывают, что распределение и биологические эффекты агматина и клонидин-замещающей субстанции различны. Piletz et al. (1995) также считают, что агматин является эндогенным лигандом II рецепторов, но не клонидин-замещающей субстанцией.

В дальнейшем (Reis, Regunathan, 1999) приходят к заключению, что агматин является эндогенным лигандом альфа 2-адрено- и имидазолиновых рецепторов и имеет способности эндогенного нейротрансмиттера. Последнее основывается на ряде признаков: агматин локально синтезируется в мозге, накапливается в нейронах с избирательным распределением в центральной нервной системе.

Он связан с небольшими пузырьками в аксонных терминалах, которые, по крайней мере в гиппокампе, образуют синапсы с пирамидальными клетками; высвобождается из синапсов кальцийзависимым механизмом; может инактивироваться агматиназой в синапсах; может инактивироваться избирательным обратным захватом; оказывать системное действие при введении в желудочки мозга.

В то же время, агматин не аналогичен клонидин-замещающей субстанции и, вероятно, является одним из многочисленных лигандов имидазолиновых рецепторов. Агматин накапливается в нейронах и окончаниях аксона и высвобождается при их деполяризации.

У бодрствующих кроликов Head et al. (1997) исследовали кардиоваскулярные эффекты агматина и его взаимодействие с агонистом альфа 2-адренорецепторов клонидином и блокатором альфа 2-адренорецепторов 2-метоксидазоксаном. Одновременно исследовалось взаимодействие агматина с агонистом имидазольных рецепторов моксонидином и антагонистом – эфароксаном.

Исследования показали, что введенный в четвертый желудочек агматин в малых дозах (0.01–10 мкг/кг) не снижает артериальное давление, но вызывает дозозависимую брадикардию. Введенный в больших дозах (100 мкг/кг) агматин повышал артериальное давление и приводил к тахикардии. Эти результаты были противоположны тем, которые наблюдались при введении клонидина и моксонидина.

В случае, когда агматин (10 мкг/кг) вводился после клонидина, гипотензивный эффект последнего сохранялся, но брадикардия усиливалась. Эфароксан и 2-метоксидазоксан в дозах, не изменяющих показатели гемодинамики, предотвращали урежение сокращений сердца, вызываемое агматином.

На основании своих исследований авторы приходят к заключению, что агматин не является эндогенным лигандом имидазольных рецепторов. Sun et al. (1995) вообще высказывают предположение, что агматин является семейством молекул.

Агматин подвергается разрушению ферментом агматиназой в путресцин. Агматин, по-видимому, не является селективным агонистом только адренергических и имидазольных рецепторов, так как, одновременно, может блокировать глутаматные (подтип N-метил-D-аспартата) рецепторы (Reis, Regunathan, 1998). Показано, что введение ингибиторов диамин оксидазы увеличивает концентрацию агматина (Holt, Baker, 1995).

В 1981 году Dabire et al. (1981) описали вновь синтезированное соединение, по химической структуре представляющее собой (imidazolyl-2)-2-benzodioxane 1-4 (170150). Это соединение, названное впоследствии идазоксаном, обладает способностью блокировать альфа 2-адренорецепторы. Клонидин-замещающая субстанция конкурирует с идазоксаном за связывание с имидазольными рецепторами.

Имидазолиновые рецепторы обнаружены не только на теле нервных клеток, но и в окончаниях симпатических везикул. Считается (Gothert, Molderings, 1991), что имидазольные рецепторы на постганглионарных симпатических нервах регулируют высвобождение норадреналина. Однако Schlicker et al. (1997) считают, что все экзогенные лиганды имидазолиновых рецепторов обладают способностью активировать и альфа 2-адренергические рецепторы, и способность производных имидазолина угнетать выделение норадреналина из пресинаптических окончаний не связано с активацией имидазолиновых рецепторов.

У млекопитающих имидазолиновые рецепторы обнаружены в лимбическом и продолговатом мозге (Kamisaki et al., 1990). Низкая плотность имидазольных рецепторов обнаружена в мозжечке и спинном мозге (De Vos et al., 1994).

Попытка выяснить функциональную роль имидазолиновых рецепторов в регуляции кровообращения привела к появлению данных о том, что иммунореактивные имидазолин-подобные субстанции присутствуют в сыворотке крови человека и у 20–30% людей, страдающих гипертонической болезнью, уровень этих субстанций выше (Dontenwill et al., 1994).

Доказано, что агматин и клонидин-замещающая субстанция не только находятся в сыворотке крови, но и могут участвовать в пролиферации гладких мышц (Molderings, Gothert, 1999).

Углубление представлений о структуре и функции имидазолинового рецептора интенсифицировали поиски химических соединений, которые являясь экзогенными лигандами этих рецепторов могли бы быть и гипотензивными соединениями. Эти поиски привели к со-

зданию двух лекарственных препаратов – моксонидина и рилменидина и пересмотру старых представлений о причинах гипотензивного действия клонидина.

Уже предварительные исследования показали, что локализация действия этих препаратов аналогична клонидину. При внутривенном введении крысам линии SHR клонидин (3–30 мг/кг) и рилменидин (0,2–3 мг/кг) вызывали однотипную дозозависимую брадикардию. Динамика изменений артериального давления у препаратов тоже была однотипной – первоначальная гипертензия и затем снижение артериального давления в течение 3-х часов (Smits et al., 1991).

У анестезированных крыс инъекция рилменидина в вентролатеральную часть продолговатого мозга, но не в ядро солитарного тракта, снижало артериальное давление (Gomez et al., 1991).

Chan, Head (1996) в опытах на кроликах показали, что моксонидин и рилменидин как гипотензивные средства в 7–8 раз менее активны, чем клонидин, хотя по способности вызывать брадикардию моксонидин и клонидин близки. Нейрохимический анализ действия препаратов позволил авторам сделать заключение, что моксонидин и рилменидин влияют на центральные имидазольные рецепторы, в то время как клонидин – на адренергические.

Моксонидин связывается мембранами нервных клеток вентролатерального ядра (где и локализованы имидазолиновые рецепторы) в 40 раз выше, чем клонидин (Ernsberger et al., 1993).

Head et al. (1997) отметили, что гипотензия, вызываемая рилменидином и моксонидином при внутривенном или внутримозговом введении, предотвращается идазоксаном и эфароксаном, в то время как эффект клонидина после введения антагонистов имидазольных рецепторов сохранялся.

Для изучения локализации действия препаратов Head et al. (1998) осуществляли их внутримозговое введение. Эксперименты показали, что рилменидин при введении в 4-й желудочек вызывает более сильную гипотензию, чем при внутривенном введении. Инъекция рилменидина в ростровентролатеральную часть продолговатого мозга снижала артериальное давление сильнее, чем его введение в ядро солитарного тракта.

В то же время альфа-метилнорадреналин вызывал гипотензию при введении в оба участка продолговатого мозга. У бодрствующих кроликов как внутривенное, так и внутримозговое введение рилменидина тормозило электрическую активность почечного нерва, и это торможение предотвращалось идазоксаном.

У крыс с денервацией сино-каротидно-аортальной зон Д.Н.Майоров и соавт. (1993) показали, что при интракраниальном введении рилменидин уменьшает электрическую активность почечного нерва, причем идазоксан предотвращал эффект рилменидина, а иохимбин не влиял на это угнетение.

Если в отношении моксонидина и рилменидина мнение исследователей достаточно определено, то в отношении нейрохимических механизмов действия клонидина взгляды разделяются. Большинство авторов исходит из того, что клонидин оказывает гипотензив-

ный эффект, влияя на имидазольные рецепторы. Guenet (1997) приводит 4 довода, свидетельствующие об адренергическом механизме действия препарата: 1) при внутривенном введении клонидина его эффект снимается блокаторами альфа 2-адренергических рецепторов; 2) гипотензивный эффект клонидина отсутствует у мышей с генетически дефектными альфа 2-адренорецепторами; 3) симпатолитический эффект клонидина постоянен в присутствии идентифицированных альфа 2-адренергических рецепторов; 4) Лиганды имидазольных рецепторов без сродства к альфа 2-адренорецепторам не вызывают гипотензии.

Возможность влияния препаратов на оба типа рецепторов предполагают Hauser et al. (1995). Авторы показали, что клонидин, моксонидин, рилменидин и агматин у крыс линии SHR с разрушенным спинным мозгом уменьшают выделение норадреналина из окончаний симпатических нервов (что связано с активацией пресинаптических альфа 2-адренорецепторов) и адреналина из надпочечников (что обусловлено активацией имидазольных рецепторов).

Tibirica et al. (1993) предполагают, что гипотензивный эффект клонидина объясняется активацией имидазольных рецепторов в латеральном ретикулярном ядре продолговатого мозга, в то время как седативный эффект препарата – активацией альфа 2-рецепторов в «голубом» пятне. Sannajust, Head (1994) считают, что гипотензивное действие препаратов, активирующих имидазольные рецепторы (во всяком случае у крыс), опосредуется влиянием на спинальные нейроны. Feldman et al. (1998) показали, что гипотензивный эффект моксонидина и рилменидина опосредуется только при активации как имидазольных, так и альфа 2-адренорецепторов. В то же время Farsang, Karocsi (1999) высказывают сомнение о роли активации имидазольных рецепторов в осуществлении гипотензивного эффекта препаратов.

Только одиночные исследования посвящены выяснению нейрофизиологических особенностей действия клонидина в сравнении с моксонидином и рилменидином. Godwin et al. (1998) в опытах на бодрствующих кроликах сравнивали эффект препаратов на кардиохронотропный компонент артериального барорецепторного рефлекса в дозах, вызывающих одинаковый гипотензивный эффект. Проведенные исследования показали, что при введении препаратов в 4-ый желудочек мозга рилменидин и клонидин увеличивали вагальный компонент рефлекса, причем это увеличение обусловлено активацией центральных адренорецепторов.

Ряд исследований посвящен влиянию экзогенных лигандов имидазольных рецепторов на изменения показателей гемодинамики и электрической активности симпатических нервов в условиях стресса. Burke et al. (1998) у кроликов изучали изменение активности почечного нерва при звуковых сигналах и воздействии воздуха. Авторы отметили, что рилменидин уменьшал усиление биоэлектрической активности, обусловленное воздействием воздушного потока, но не влиял на изменения, связанные со звуковым воздействием.

У людей рилменидин не влияет на изменения гемодинамики, вызванные ментальным стрессом, и незна-

чительно уменьшает гипертензию и тахикардию, возникающие при велоэргометрии (Panfilov et al., 1995).

Имеются отдельные наблюдения о том, что роль имидазольных рецепторов в деятельности организма не ограничивается только регуляцией сердечно-сосудистой системы. По мнению Garcia-Sevilla et al. (1999) депрессии, пристрастие к опиоидам, нейрогенеративные заболевания, глиальные опухоли связаны с имидазольными рецепторами в мозгу.

В частности, при депрессии уровень имидазольного рецепторного белка массой 45 кД (потенциально-

го имидазольного рецептора I типа) увеличен на 51%. Таким образом, представления о наличии имидазольных рецепторов и появление препаратов, вызывающих фармакологические эффекты за счет их активации, до настоящего времени не позволило ответить на один из основных вопросов нейрхимической организации систем, осуществляющих центральную регуляцию кровообращения, – в деятельности каких нейрональных систем принимают участие элементы, имеющие имидазольные рецепторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майоров Д.Н., Чернобыльский Н.А., Медведев О.С. Эффект рилменидина на симпатическую активность почечного нерва бодрствующих крыс // Экспер и Клини Фармакол. – 1983. – V. 56 (6). – P. 19–21.
2. Atlas D. Molecular and physiological properties of clonidine-displacing substance // Ann N Y Acad Sci. – 1995. – V. 763 – P. 314–324.
3. Atlas D., Bernstein Y. Isolation and partial purification of a clonidine – displacing endogenous brain substance // Eur J Biochem. – 1984 a. – V 144 (2). – P. 287–293.
4. Atlas D., Bernstein Y. Isolation of an endogenous clonidine – displacing substance from rat brain // FEBS Lett – 1984 б. – V. 170 (2) – P. 387–390.
5. Atlas D., Diamant S., Fales Y.M., Pannell L. The brain's own clonidine: purification and characterisation of endogenous clonidine – displacing substance from brain // J Cardiovasc Pharmacol. – 1987. – V10 suppl 12. – P. S122–S127.
6. Atlas D., Diamant S., Zonnenchein. Imidazoline receptors in rat liver cells: a novel receptor or a subtype of alpha 2-adrenoceptors? // Eur. J. Pharmacol. – 1990. – V. 190 (1–2) – P. 203–215.
7. Bousquet P., Feldman J., Atlas D. An endogenous, non catecholamine clonidine antagonist increases mean arterial blood pressure // Eur J Pharmacol. – 1986. – V. 124 (1–2) – P. 167–170.
8. Bousquet P., Feldman J., Atlas D. Central cardiovascular effects of a noncatecholamine endogenous ligand for clonidine receptors // J Cardiovascular Pharmacol. – 1987. – V. Suppl 12 – P. 176–171.
9. Bousquet P., Feldman J., Schwartz J. Central cardiovascular effects of alfa adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines // J Pharmacol Exp Ther. – 1984. – V. 230 (1) – P. 232–236.
10. Bousquet P., Feldman J., Bloch R., Schwartz J. The nucleus reticularis lateralis: a region highly sensitive to clonidine // Eur J Pharmacol. – 1981. – V. 69 (3) – P. 389–392.
11. Bousquet P., Feldman J., Tibirica E., et al. rom alpha 2-adrenergic to endazole receptors // Arch Mal Coeur Vaiss. – 1989 a. – V. 82 (5) – P. 11–14.
12. 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 б. – V. 87 (3C) – P. 10–13.
13. Bousquet P., Dontenwill M., Grenay H., Feldman J. I1-imidazoline receptors: an update, J. Hypertens Suppl – 1998. – V. 16 (3) – P. 1–5.
14. Burke S.L., Malpas S.C., Head G.A. Effect of rilmenidine on the cardiovascular responses to stress in the conscious rabbit // J Auton. Nerv. Syst. – 1998. – V. 72 (2–3) – P. 177–186.
15. Chan C.K., Head G.A. Relative importance of central imidazoline receptors for the antihypertensive effects of moxonidine and rilminidine // J. Hypertens. – 1996 – V. 14 (7) – P. 855–864.
16. Cabire H., Mouille P., Andrejak M. et al. Pre-and postsynaptic a-adrenoceptor blockade by (imidazoliny 1-2)-2 –benzodioxane 1-4 (17015010: antagonistic action on the central effects of clonidine // Arch Int Pharmacodyn Ther. – 1981. – V. 254 (2) – P. 252–270.
17. De Vos H., Bricca G., De Keyser J., et al. Imidazoline receptors, non-adrenergic idazoxan binding sites and alpha 2-adrenoceptors in the human central nervous system // Neuroscience. – 1994. – V. 59 (3) – P. 589–598.
18. Dominiak P. Historic aspects in the identification of the I1-receptors and pharmacology of imidazolines in imidazolines and blood pressure controlled // B.N.C. Prichard and F H Messerli, Kluwer academic publishers – 1994. – P. 21–30.
19. Dontenwill M., Bricca G., Molines A., Belcourt A. Production and characterisation of anti-clonidine antibodies not cross-reaction with catecholamines // Eur J Pharmacol. – 1988. – V. 149 (3) – P. 249–255.
20. Dontenwill M., Tibirica E., Grenay H., et al. Role of imidazoline receptors in cardiovascular regulation // Am J Cardiol. – 1994. – V. 74 (13) – P. 3A–6A.
21. Ernsberger P., Damon T.H., Graff L.M., et al. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I1-imidazoline sites // J Pharmacol. Exper. Ther. – 1993. – V. 264 (1) – P. 172–182.
22. Farsang C., Kapocsi J. Imidazoline receptors: from discovery to antihypertensive therapy (facts and doubts) // Brain Res Bull. – 1999. – V. 49 (5) – P. 317–331.
23. Feldman J., Grenay H., Monassier L., et al. Does a second generation of centrally acting antihypertensive drugs really exist? // J Auton. Nerv. Syst. – 1998. – V. 72 (2–3) – P. 94–97.
24. Garcia-Sevilla J.A., Escriba P.V., Guimon J. Imidazoline receptors and human brain disorders // Ann N Y Acad Sci. – 1999. – V. 881 – P. 392–409.
25. Godwin S.J., Tortelli C.F., Parkin M.L., Head G.A. Comparison of the baroreceptor-heart reflex effects of moxonidine, rilmenidine and clonidine in conscious rabbits // J. Auton Nerv Syst. – 1998. – V. 72 (2–3) – P. 195–204.

26. Gomes R.E., Ernsberger P., Feinland G., Reis D.J. Rilmenidine lower arterial pressure via imidazole receptors in brainstem C1 area // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – V. 195 (2) – P. 181–191.
27. Gother M., Molderings G.J. Involvement of presynaptic imidazoline receptors in the alpha 2-adrenoreceptor-independent inhibition of noradrenaline release by imidazoline derivatives // *N-S Arch. Pharmacol.* – 1991. – V. 343 (3) – P. 271–282.
28. Greney H., Bennai F., Molines A., et al. Isolation of a human Cerebral imidazoline-specific binding protein // *Eur. J. Pharmacol.* – 1994. – V. 265 (1) – P. R1–R2.
29. Guyenet P.G. Is the hypotensive effect of clonidine and related drugs due to imidazoline binding sites? // *Am J Physiol.* – 1997. – V. 273 (5 Pt 2) – P. 1580–1584.
30. Hauser W., Gutting J., Nguyen T., Dominiak P. Influence of imidazolines on catecholamine release in pithed spontaneously hypertensive rats // *Ann N Y Acad Sci.* – 1995. – V. 763 – P. 573–579.
31. Head G.A., Burke S.L., Chan C.K. Central imidazoline receptors and centrally acting anti-hypertensive agents // *Clin Exp Hypertens.* – 1997. – V. 19 (5–6) – P. 591–605.
32. Head G.A., Burke S.L., Chan C.K. Site and receptors involved in the sympathoinhibitory actions of rilmenidine // *J. Hypertens Suppl.* – 1998. – V. 16 (3) – P. S7–S12.
33. Head G.A., Chan C.K., Godwin S.J. Central cardiovascular actions of agmatine, a putative clonidine-displacing substance, in conscious rabbits // *Neurochem Int.* – 1997. – V. 30 (1) – P. 37–45.
34. Holt A., Baker G.B. Metabolism of agmatine (clonidine-displacing substance) by diamine oxidase and possible implications for studies of imidazoline receptors // *Prog Brain Res.* – 1995. – V. 106 – P. 187–197.
35. Kamisaki Y., Ishikawa T., Takao Y. et al. Binding of [3H] p-aminoclonidine of two sites, alpha 2-adrenoceptors and imidazoline binding sites: distribution of imidazoline binding sites in rat brain // *Brain Res.* – 1990. – V. 514 (1) – P. 15–21.
36. Lanier S.M., Ivkovic B., Singh I. et al. Visualization of multiple imidazoline/guanidinium-receptive sites // *J. Biol. Chem.* – 1993. – V. 268 (210) – P. 16047–16051.
37. Lehmann J., Koenig-Berard E., Vitou P. The imidazoline-preferring receptors // *Life Sci.* – 1989. – V. 45 (18) – P. 1609–1615.
38. Li G., Regunatham S., Barrow C.J. et al. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain // *Science.* – 1994. – V. 263 (5149) – P. 966–969.
39. Meeley M.P., Ernsberg P.R., Granata A.R., Reis D.J. An endogenous clonidine-displacing substance from bovine brain: receptor binding and hypotensive actions in the ventrolateral medulla // *Life Sci.* – 1986. – V. 38 (12) – P. 1119–1126.
40. Molderings G.J., Gothert M. Imidazoline binding sites and receptors in cardiovascular tissue // *Gen Pharmacol.* – 1999. – V. 32 (1) – P. 17–22.
41. Panfilov V., Morris A.D., Donnelly R., Reid J.L., Comparative effects of rilmenidine and atenolol on test of autonomic function and mental and dynamic exercise in patients with essential hypertension // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1995. – V. 26 suppl. 2 – P. 44–47.
42. Piletz J.E., Chikkala D.N., Ernsberger P. Comparison of the properties of agmatine and endogenous Clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha-2 adrenergic receptors // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1995. – V. 272 (2) – P. 581–587.
43. Reis D.J., Regunatham S. Endogenous ligands of imidazoline receptors: classic and immunoreactive clonidine-displacing substance and agmatine // *Ann N Y Acad Sci.* – 1995. – V. 763 – P. 295–313.
44. Reis D.J., Regunatham S. Agmatine: an endogenous ligand at imidazoline receptors may be a novel neurotransmitter // *J Auton. Nerv Syst.* – 1998. – V. 72 (2–3) – P. 80–85.
45. Reis D.J., Regunatham S. Agmatine: an endogenous ligand at imidazoline receptors is a novel neurotransmitter // *Ann N Y Acad Sci.* – 1999. – V. 881 – P. 65–80.
46. Sannajust F., Head G.A. Involvement of imidazoline-preferring receptors in regulation of sympathetic tone // *Am J Cardiol.* – 1994. – V. 74 (13) – P. 7A–19A.
47. Schinkler E., Fink K., Kathmann M. et al. Effects of imidazolines on noradrenaline release in brain: an investigation into their relationship to imidazoline, alpha 2 and H3 receptors // *Neurochem Int.* – 1997. – V. 30 (1) – P. 73–83.
48. Smitd J.F., Struyker-Boudier H.A. Regional hemodynamic effects of rilmenidine and clonidine in the conscious spontaneously hypertensive rat // *Fundam Clin Pharmacol.* – 1991. – V. 5 (8) – P. 651–661.
49. Sun M.K., Regunatham S., Reis D.J. Cardiovascular responses to agmatine, a clonidine-displacing substance, in anesthetized rat // *Clin Exp Hypertens.* – 1995. – V. 17 (1–2) – P. 115–128.