Вестник офтальмологии
2020, Т. 136, №5, с. 103-108
https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051103

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2020, vol. 136, №5, pp. 103-108
https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051103

Особенности кровяного давления мышей с генетическим дефектом различных подтипов α1-адренорецепторов

© Н.В. КОРСАКОВА[1, 2]

[1]ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;
[2]Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Чебоксары, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является главной причиной необратимой слепоты во всех странах мира. Патогенез ПОУГ до конца не изучен. Кроме повышенного внутриглазного давления в настоящее время общепризнаны такие патогенетические факторы этого заболевания, как пониженное системное кровяное давление, ухудшение глазного кровотока, а также сосудистая дисрегуляция, реперфузионное повреждение и оксидативный стресс тканей глазного яблока. Описана роль α1-адренорецепторов в регуляции, например, глазного кровотока, кровотока в сетчатке, проницаемости сосудистой стенки и др.

Цель исследования. Выявить влияние различных подтипов α1-адренорецепторов на уровень системного кровяного давления лабораторных мышей.

Материал и методы. Изучены особенности кровяного давления 36 лабораторных мышей старше 1 года 6 мес, имеющих генетический дефект (линии ADRA-1A, ADRA-1D и ADRA-1D) по одному из подтипов α1-адренорецепторов (α1a, α1b, α1d соответственно). Группа контроля сформирована из десяти интактных лабораторных мышей такого же возраста. Применен современный высокоточный неинвазивный метод измерения кровяного давления мышей с помощью системы Coda™ Standard system (производитель Kent Scientific Corporation, США).

Результаты. Обнаружено, что для мышей линии ADRA-1A характерны умеренно пониженное систолическое и диастолическое кровяное давление и максимальное значение пульсового давления, а также наибольшие колебания абсолютных значений последнего; для мышей линии ADRA-1B — наиболее высокие уровни систолического и диастолического кровяного давления; для мышей линии ADRA-1D — наименьшее систолическое и диастолическое кровяное давление и минимальные значения пульсового давления.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о специфичном вкладе α1a-, α1b- и α1d-подтипов адренорецепторов в процесс поддержания нормальной гемодинамики организма, что необходимо учитывать при изучении патогенеза ПОУГ.

Ключевые слова: *кровяное давление, тонометрия, α1-адренорецепторы, глаукома, старение.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:
Корсакова Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-3065-2398; e-mail: korsnv@rambler.ru
Автор, ответственный за переписку: Корсакова Н.В. — e-mail: korsnv@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Корсакова Н.В. Особенности кровяного давления мышей с генетическим дефектом различных подтипов α1-адренорецепторов. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):103–108. https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051103

Features of blood pressure in mice with a genetic defect of different subtypes of α1-adrenoreceptors

© N.V. KORSAKOVA[1, 2]

[1]Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia;
[2]Cheboksary Branch of S.N. Fyodorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Cheboksary, Russia

ABSTRACT

Primary open-angle glaucoma is a major cause of irreversible blindness in all countries of the world. The pathogenesis of primary open-angle glaucoma has not been resolved. In addition to increased intraocular pressure, pathogenetic factors of this disease such as reduced systemic blood pressure, deterioration of ocular blood flow, as well as vascular dysregulation, reperfusion damage and oxidative stress of ocular tissues are now generally recognized. The role of α1-adrenoreceptors in regulation of, for example, ocular blood flow, blood flow in the retina, permeability of the vascular wall etc has already been described.

Purpose — to identify the effects of different subtypes of α1-adrenoreceptors on the level of systemic blood pressure in laboratory mice.

Material and methods. Features of blood pressure of 36 laboratory mice older than 18 months having a genetic defect (lines ADRA-1A, ADRA-1D and ADRA-1D) of one of the subtypes of α1-adrenoreceptors (α1a, α1b, α1d) were studied. The control group included ten healthy laboratory mice of the same age. The blood pressure of mice was measured with modern high-precision and non-invasive method using the Coda™ Standard system (Kent Scientific Corporation, U.S.A.).

Results. The mice of the ADRA-1A line were revealed to have reduced systolic and diastolic blood pressure and maximum level of pulse pressure, as well as the greatest fluctuations of pulse pressure; for the ADRA-1B line — the highest levels of systolic and di-

astolic blood pressure; for the ADRA-1D line — the smallest systolic and diastolic blood pressure and the minimum values of pulse pressure.
Conclusion. The obtained results show the specific contribution of α1a, α1b and α1d subtypes of the adrenoreceptors in the maintenance of normal hemodynamic of an organism, which should be considered when studying pathogenesis of primary open-angle glaucoma.

Keywords: *blood pressure, tonometry, α1-adrenoreceptors, glaucoma, aging.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:
Korsakova N.V. — https://orcid.org/0000-0002-3065-2398; e-mail: korsnv@rambler.ru
Corresponding author: Korsakova N.V. — e-mail: korsnv@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Korsakova NV. Features of blood pressure in mice with a genetic defect of different subtypes of α1-adrenoreceptors. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5):103–108. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051103

Все вегетативные функции в организме человека, в том числе и уровень кровяного давления, обеспечивает вегетативная нервная система, принимающая активное участие в поддержании нормальных обменных процессов в его тканях и органах [1—5]. Бесспорно важна сосудосуживающая функция α-адренорецепторов в регуляции системного артериального давления [1, 6—14]. Установлено, что α-адренорецепторы задействованы как в регулировании процессов функционирования нервной и сосудистой систем (таких как модуляция синаптической пластичности [15], уровня кровяного давления, диаметра просвета артериол, проницаемости сосудистой стенки), так и в обеспечении локальных моторных и трофических реакций, например, глазного яблока, инициируя сужение зрачка, регулируя гемодинамику глаза, объем секреции и скорость оттока внутриглазной жидкости, участвуя в поддержании циркадных ритмов внутриглазного давления и т.д. [7, 8, 10, 11, 16, 17]. В связи с этим важно помнить, что в настоящее время помимо повышенного внутриглазного давления глубоко изучаются и иные патогенетические факторы первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) — пониженное системное кровяное давление, ухудшение глазного кровотока, а также сосудистая дисрегуляция, реперфузионное повреждение и оксидативный стресс тканей глазного яблока [3, 18, 19]. Однако остается практически не изученной роль отдельных подтипов α1-адренорецепторов (α1a-, α1b- и α1d-подтипы) в регуляции гемодинамики различных тканей организма, при этом участие названных подтипов α1-адренорецепторов в регуляции глазного и ретинального кровотока, проницаемости сосудистой стенки и диаметра зрачка уже описано [3, 4, 9, 20]. Кроме того, известно, что α2-адренорецепторы в регуляции гемодинамики заднего сегмента глаза участия не принимают и не способны модулировать его вазомоторную активность, при этом они демонстрируют свое активное участие в регуляции гидродинамики глаза с доказанной способностью к значительному снижению внутриглазного давления [21—24]. Таким образом, изучение роли подтипов α1-адренорецепторов в регуляции системного кровяного давления организма будет способствовать более глубокому изучению этиопатогенеза ПОУГ. Обоснованием высказанного предположения могут служить, например, недавно полученные сведения о значительных различиях уровня внутриглазного давления и количества ганглиозных клеток сетчатки у особых нокаутных мышей с генетическим дефектом по одному из названных выше подтипов α1-адренорецепторов [16, 25].

Цель исследования — выявить влияние α1a-, α1b- и α1d-подтипов адренорецепторов на уровень кровяного давления лабораторных мышей.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено на 36 лабораторных мышах-самцах (экспериментальная группа), имеющих генетический дефект одного из трех названных подтипов α1-адренорецепторов: α1a (15 мышей линии ADRA-1A), α1b (11 мышей линии ADRA-1B) и α1d (10 мышей линии ADRA-1D). Десять интактных лабораторных мышей-самцов линии C57Bl/6NTac такого же возраста включены в группу контроля. Указанные выше линии экспериментальных животных предоставлены Университетом имени Гутенберга (Майнц, Германия) в рамках совместного научного исследования, проведенного в 2015—2016 гг.

Все замеры системного кровяного давления произведены с помощью современной высокоточной неинвазивной системы измерения [26—28] Coda™ Standard (производитель Kent Scientific, США), рекомендованной Американской кардиологической ассоциацией для применения в экспериментальных исследованиях на животных, в том числе с генетическими дефектами [27]. Независимые исследования университетов Бостона, Нью-Йорка и других крупных исследовательских центров доказали, что значения кровяного давления, полученные с помощью данной неинвазивной системы, на 99% коррелируют с прямым инвазивным методом измерения кровяного

Особенности кровяного давления интактных и нокаутных мышей линий ADRA-1A, ADRA-1B и ADRA-1D в утренние часы
Features of blood pressure in healthy and knockout mice of the lines ADRA-1A, ADRA-1B and ADRA-1D in the morning hours

Линия лабораторных мышей	Среднее кровяное давление, мм рт.ст.		Среднее пульсовое давление, мм рт.ст.	Диапазон абсолютных значений пульсового давления, мм рт.ст.
	систолическое	диастолическое		
C57Bl/6NTac (интактные мыши)	124,74±3,24	98,56±2,93	26,18±3,09	От 23,09 до 29,27 (6,18)
ADRA-1A	92,70±4,64*	62,30±3,12*	30,40±3,88*	От 26,52 до 34,28 (7,76)
ADRA-1B	95,51±3,78*	65,13±2,26*	30,38±3,02*	От 27,36 до 33,40 (6,04)
ADRA-1D	80,85±4,04*	58,32±2,92*	22,53±3,48*	От 19,05 до 26,01 (6,96)

Примечание. *$p<0,05$ (при сравнении линий нокаутных мышей с интактными).

давления (радиотелеметрия) при средней ошибке измерения равной или меньшей 0,25 мм рт.ст. [27, 29].

Животные контрольной и экспериментальной групп содержались в помещении вивария в одинаковых условиях. Температура воздуха в виварии, согласно разработанным рекомендациям [29], поддерживалась на уровне 26 °С. Измерение кровяного давления проведено в утренние часы в строго установленное время (суббота, с 08:00 до 09:00), длительность цикла производимых измерений у одного животного составила 15 мин, из которых 10 мин предназначены для адаптации животного. Кроме того, строго соблюдены рекомендации относительно температуры поддерживающего столика системы Coda™ Standard на уровне 35 °С в течение всего периода подготовки и измерения кровяного давления мыши. Также, следуя разработанным рекомендациям, в течение трех дней, предшествующих введению животных в эксперимент (среда, четверг, пятница), проведены обучающие тренировки выделенных лабораторных животных с целью их максимально полной адаптации к условиям измерения [29]. Кровяное давление каждого отдельного животного измерено десятикратно.

Методы статистической обработки. Для математической обработки статистических данных применена программа Statistica 6.0 («StatSoft Inc.2, США). Полученные цифровые данные измерения уровня кровяного давления представлены в формате: $M\pm m$, где M — среднее арифметическое значение, а m — стандартная ошибка среднего арифметического. Статистическая достоверность результатов определена с помощью критерия Стьюдента.

Проведенная работа с лабораторными животными осуществлена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и «Принципами надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434—2009).

Результаты исследования

Выявленные во всех трех экспериментальных группах особенности кровяного давления нокаутных мышей линий ADRA-1A, ADRA-1B и ADRA-1D в сравнении с интактными мышами линии C57Bl/6NTac из контрольной группы животных представлены в **таблице**.

Установлено, что среднее значение кровяного систолического давления исследованных интактных мышей контрольной группы (линия C57Bl/6NTac) составило 124,74±3,24 мм рт.ст., а среднее значение кровяного диастолического давления у мышей этой же группы в среднем равно 98,56±2,93 мм рт.ст.

Систолическое кровяное давление нокаутных мышей линии ADRA-1A в сравнении с показателями контроля было достоверно ниже и зарегистрировано в среднем на уровне 92,70±4,64 мм рт.ст. Диастолическое кровяное давление нокаутных мышей линии ADRA-1A также было достоверно ниже, чем у мышей контрольной группы, и составило в среднем 62,30±3,12 мм рт.ст.

Среднее систолическое и диастолическое кровяное давление нокаутных мышей линии ADRA-1B также достоверно ниже аналогичных показателей интактных мышей и равно 95,51±3,78 и 65,13±2,26 мм рт.ст. соответственно.

Самые низкие достоверно значимые уровни среднего систолического и диастолического кровяного давления установлены в экспериментальной группе нокаутных мышей линии ADRA-1D — 80,85±4,04 и 58,32±2,92 мм рт.ст. соответственно.

Важно отметить, что значения среднего пульсового давления (разница между средним уровнем систолического и диастолического кровяного давления) у исследованных экспериментальных мышей линий ADRA-1A, ADRA-1B и ADRA-1D в сопоставлении с показателями интактных мышей группы контроля (линия C57Bl/6NTac) также имеют существенные отличия и составляют: 30,40±3,88; 30,38±3,02 и 22,53±3,48 мм рт.ст. соответственно; среднее значение пульсового давления интактных мышей контрольной группы (линия C57Bl/6NTac) составило 26,18±3,09 мм рт.ст.

Установлен и диапазон абсолютных значений уровня пульсового давления (разница между наибольшим уровнем систолического и наименьшим уровнем диастолического давления) животных во всех изучаемых группах, который составил в группе контроля 6,18 мм рт.ст. При этом достоверно наибольший диапазон абсолютных значений уровня пульсового давления выявлен у мышей линии ADRA-1A (7,76 мм

рт.ст.), а достоверно наименьший — у мышей линии ADRA-1B (6,04 мм рт.ст.).

Таким образом, изученные нокаутные мыши в сравнении с контролем обладают, кроме достоверно более низкого уровня систолического и диастолического кровяного давления, существенно отличающимися характеристиками среднего пульсового давления (у мышей линий ADRA-1A и ADRA-1B достоверно повышено, а у мышей линии ADRA-1D — понижено), а также значительными отличиями диапазона зафиксированных абсолютных значений пульсового давления (наибольший диапазон — у мышей линии ADRA-1A, наименьший — у мышей линии ADRA-1B).

Обсуждение

Из научной литературы известно, что участие α-адренорецепторов в регуляции функций нервной системы организма, его кровяного давления, гемо- и гидродинамики при определенных условиях способствует возникновению реперфузионного повреждения тканей организма [4, 20, 30].

В связи с этим важно обратить внимание на выявленные в настоящем исследовании различия в диапазоне абсолютных значений уровня пульсового давления изученных групп животных (при разных условиях функционирования симпатического отдела вегетативной нервной системы), патогенетическое значение которых в развитии ПОУГ подтверждено и другими исследованиями [2, 4, 31].

Также известно, что в развитии возрастных сосудистых заболеваний, например, миокарда, головного мозга, глаза (таких как инфаркт миокарда, инсульт, ПОУГ и др.) большое значение имеет не только уровень кровяного давления, но и нестабильность гемодинамических показателей, которая провоцирует прогрессирующую гибель клеток вследствие запускаемого в них механизма реперфузионного повреждения [2—4, 20].

Вспомним, что каждая клетка, ткань, орган или живой организм должны постоянно приспосабливаться к различным условиям среды для выживания в ходе эволюции. При этом регуляция сосудистого тонуса даже в интактном организме на разных уровнях сосудистого ложа (крупные и мелкие артерии, капилляры, вены) имеет особые механизмы [1, 7, 9, 10, 11]. В условиях, когда местная регуляция сосудистого тонуса не осуществляется в полном соответствии с потребностями органа или ткани, возникает сосудистая дисрегуляция. Например, генетически обусловленная первичная сосудистая дисрегуляция создает условия для возникновения парадоксальных сосудистых реакций на предъявляемые раздражители (например, эмоциональный, механический, термический стресс, холод, жажду и др.) [3, 4, 8, 32, 33]. Молекулярные механизмы развития первичной сосудистой дисрегуляции окончательно не установлены, однако доказано, что организм, функционирующий в условиях первичной сосудистой дисрегуляции, имеет более низкое артериальное давление (особенно в период сна), более высокое пульсовое давление и выраженные резкие перепады уровня артериального давления [7—11, 20].

Очевидно, что генетически обусловленный дефект рецепторной обеспеченности организма, в том числе и сосудов, проявляющийся периодически возникающей нестабильностью общего и регионарного кровоснабжения, вызывает и согласованное с ней (также периодическое) реперфузионное повреждение кровоснабжаемой ткани. При этом сопутствующее реперфузионному повреждению ткани увеличение продукции активных форм кислорода приводит к развитию хронического оксидативного стресса (особенно в митохондриях), что вызывает прежде всего повреждение всех частей клетки, а в дальнейшем способно приводить либо к ремоделированию данной ткани, либо к ее гибели, становясь морфологическим проявлением развивающего дистрофического процесса, в том числе и возрастного [1, 4, 34].

Выявленные особенности кровяного давления нокаутных мышей-самцов линий ADRA-1A, ADRA-1B и ADRA-1D в утренние часы позволили сделать следующие выводы:

1. Уровень систолического и диастолического кровяного давления у нокаутных мышей линий ADRA-1A, ADRA-1B и ADRA-1D всех трех экспериментальных групп достоверно ниже, чем у интактных мышей контрольной группы.

2. Уровень среднего пульсового давления у нокаутных мышей линий ADRA-1A и ADRA-1B достоверно выше, а у мышей линии ADRA-1D — ниже, чем у интактных.

3. Диапазон абсолютных значений пульсового давления у нокаутных мышей линии ADRA-1A — наибольший, а у мышей линии ADRA-1B — наименьший.

4. Для мышей линии ADRA-1A характерны умеренно пониженное систолическое и диастолическое кровяное давление, максимально высокое значение среднего пульсового давления, а также наибольшие колебания абсолютных значений пульсового давления в сравнении с другими изученными линиями мышей.

5. Для мышей линии ADRA-1B характерны наиболее высокие уровни систолического и диастолического кровяного давления среди всех изученных линий мышей с генетическими дефектами α1-адренорецепторов.

6. Для мышей линии ADRA-1D характерны наименьшее систолическое и диастолическое кровяное давление и минимальные значения среднего пульсового давления в сравнении с другими изученными линиями мышей.

Заключение

Полученные результаты подтверждают важность модулирующих влияний вегетативной нервной системы и свидетельствуют о специфическом вкладе α1a-, α1b- и α1d-подтипов адренорецепторов в регуляцию уровня кровяного давления, поддержание стабильности гемодинамики, а также о потенциально важной роли прежде всего α1a-подтипа адренорецепторов в патогенезе возрастных дистрофических заболеваний (например, ПОУГ), связанных с развитием реперфузионного и хронического оксидативного повреждения тканей, что требует дальнейшего более глубокого изучения. Кроме того, можно предположить, что преобладание в организме одних подтипов α1-адренорецепторов и отсутствие (или недостаточная экспрессия) других подтипов могут лежать в основе развития первичной сосудистой дисрегуляции.

Благодарность

Работа выполнена при поддержке Германской службы академических обменов (DAAD) и Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках программы академического обмена (соглашение с исследователем № 91578056). Автор выражает благодарность своему коллеге A. Gericke за помощь в организации экспериментов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Адо А.Д. *Патологическая физиология.* М.: Триада-Х; 2000.
Ado AD. *Patologicheskaja fiziologija [Pathological physiology].* M.: Triada-H; 2000. (In Russ.).
2. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Д. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. *Глаукома.* 2013;3:22-25.
Erichev VP, Kozlova IV, Makarova AS, Czin' D. Features of systemic hemodynamics in patients with progressive primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure. *Glaukoma.* 2013;3:22-25. (In Russ.).
3. Курышева Н.И., Царегородцева М.А., Иртегова Е.Ю., Рябова Т.Я. и др. Глазное перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления. *Глаукома.* 2011; 3:11-17.
Kurysheva NI, Caregorodceva MA, Irtegova EYu, Rjabova TYa, et al. Perfusion pressure and nrimary vascular dysregulation in patients with normal tension glaucoma. *Glaukoma.* 2011;3:11-17. (In Russ.).
4. Мозаффари М., Фламмер Й. *Кровообращение глаза и глаукомная оптическая нейропатия.* СПб.: Эко-Вектор; 2013.
Mozaffari M, Flammer J. *Krovoobrashchenie glaza i glaukomnaya opticheskaya neyropatiya [Ocular blood flow and glaucomatous optic neuropathy].* SPb.: Eco-Vector; 2013. (In Russ.).
5. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (Часть 1). *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012;6:42-50.
Shlyakhto EV, Barantsevich ER, Shcherbak NS, Galagudza MM. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia (Part 1). *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;6:42-50. (In Russ.).
6. Любовцева Е.В., Любовцева Л.А., Гурьянова Е.А., Голубцова Н.Н., Московский А.В. и др. Местная регуляция органов биоаминсодержащими клетками. *Морфология.* 2009;136(4):91b.
Ljubovceva EV, Ljubovceva LA, Gur'janova EA, Golubcova NN, Moskovskij AV, et al. Mestnaja reguljacija organov bioaminsoderzhashhimi kletkami. *Morfologija.* 2009;136(4):91b. (In Russ.).
7. Cavalli A, Lattion A-L, Hummler E, Nenniger M. Decreased blood pressure response in mice deficient of the a1b-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:11589-11594.
https://doi.org/10.1073/pnas.94.21.11589
8. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoreceptors: an update. *Pharmacol Rev.* 2001;53(2):451.
9. Kordasz M, Manicam C, Steege A, Goloborodko E, et al. Role of a1-adrenoceptor subtypes in pupil dilation studied with gene-targeted mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):8295-8301.
https://doi.org/10.1167/iovs.14-15706
10. Rokosh D, Simpson P. Knockout of the α1A/C-adrenergic receptor subtype: the α1A/C is expressed in resistance arteries and is required to maintain arterial blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(14):9474-9479.
https://doi.org/10.1073/pnas.132552699
11. Tanoue A, Nasa Y, Koshimizu T, Shinoura H, et al. The a1D-adrenergic receptor directly regulates arterial blood pressure via vasoconstriction. *J Clin Invest.* 2002;109(6):765-775.
https://doi.org/10.1172/jci14001
12. Sebastiani A, Parmeggiani F, Costagliola C, Ciancaglini M, et al. Effects of acute topical administration of clonidine 0.125%, apraclonidine 1.0% and brimonidine 0.2% on visual field parameters and ocular perfusion pressure in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2002;236:29-30.
https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.80.s236.18.x
13. Rosa RH Jr, Hein TW, Yuan Z, Xu W, et al. Brimonidine evokes heterogeneous vasomotor response of retinal arterioles: diminished nitric oxide-mediated vasodilation when size goes small. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(1):231-238.
https://doi.org/10.1152/ajpheart.01281.2005
14. Costagliola C, Parmeggiani F, Ciancaglini M, D'Oronzo E, et al. Ocular perfusion pressure and visual field indice modifications induced by alpha-agonist compound (clonidine 0.125%, apraclonidine 1.0% and brimonidine 0.2%) topical administration. An acute study on primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmologica.* 2003;217(1):39-44.
https://doi.org/10.1159/000068249
15. Pankratov Y, Lalo U. Role for astroglial α1-adrenoreceptors in gliotransmission and control of synaptic plasticity in the neocortex. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:230.
https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00230
16. Корсакова Н.В. Особенности внутриглазного давления мышей с генетическим дефектом различных подтипов альфа-1-адренорецепторов в утренние и вечерние часы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017;103(5):562-569.
Korsakova NV. Features of intraocular pressure in mice with a genetic defect of different subtypes of alpha-1-adrenoreceptors in morning and evening clocks (first results). *Russian Journal of Physiology.* 2017;103(5):562-569. (In Russ.).
17. Dalvin L, Fautsch M. Analysis of circadian rhythm gene expression with reference to diurnal pattern of intraocular pressure in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(4):2657-2663.
https://doi.org/10.1167/iovs.15-16449
18. Moore D, Harris A, Wudunn D, Kheradiya N, et al. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: a risk factor for glaucoma? *Clin Ophthalmol.* 2008; 2(4):849-861.
https://doi.org/10.2147/opth.s2774
19. Ulrich A, Ulrich C, Barth T, Ulrich WD. Detection of disturbed autoregulation of the peripapillary choroid in primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996;27(9):746-757.
20. Terelak-Borys B, Czechowicz-Janicka K. Investigation into the vasospastic mechanisms in the pathogenesis of glaucomatous neuropathy. *Klin Oczna.* 2011;113(7-9):201-208.
21. Carlsson AM, Chauhan BC, Lee AA, Leblanc RP. The effect of brimonidine tartrate on retinal blood flow in patients with ocular hypertension [corrected]. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(6):697-701
https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00228-7

22. Yu M, Li Y, Liu X, Ling Y, et al. Effect of 0.2% brimonidine on retinal blood flow. *Yan Ke Xue Bao.* 2001;17(1):42-45.
23. Lachkar Y, Migdal C, Dhanjil S. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamic measurements. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(12):1591-1594. https://doi.org/10.1001/archopht.116.12.1591
24. Schmidt KG, Klingmuller V, Gouveia SM, Osborne NN, et al. Short posterior ciliary artery, central retinal artery, and choroidal hemodynamics in brimonidine-treated primary open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1038-1048. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00631-7
25. Korsakova NV. Numbers of retinal ganglion cells in mice with genetic defects in different A1-adrenoreceptor subtypes. *Neurosci Behav Physiol.* 2019; 49(8):1027-1031. https://doi.org/10.1007/s11055-019-00833-w
26. Daugherty A, Rateri D, Hong L, Balakrishnan A. Measuring blood pressure in mice using volume pressure recording, a tail-cuff method. *J Vis Exp.* 2009;15(27):1291. https://doi.org/10.3791/1291
27. Feng M, Whitesall S, Zhang Y, Beibel M, et al. Validation of volume-pressure recording tail-cuff blood pressure measurements. *Am J Hypertens.* 2008; 21(12):1288-1291. https://doi.org/10.1038/ajh.2008.301
28. Wang Y, Thatcher S, Cassis L. Measuring blood pressure using a noninvasive tail cuff method in mice. *Methods Mol Biol.* 2017;1614:69-73. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7030-8_6
29. CODATM Non-Invasive Blood Pressure System Owner's Manual. For Standard and High-Throughput. Kent Scientific Corporation, Documentation Version 1.01.07, For Software Version 4.1. 2013;37.
30. Kurysheva NI, Maslova EV, Zolnikova IV, Fomin AV, et al. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS ONE.* 2018;13(8):e0201599. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0201599
31. Fuchsjager-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, Rainer G, et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(3): 834-839. https://doi.org/10.1167/iovs.03-0461
32. Kurysheva N. Heart rate variability in normal tension glaucoma: a case-control study. *J Pharm Sci Res.* 2017;9(5):527-536. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009744
33. Kurysheva N, Shlapak VN, Ryabova TN. Heart rate variability: the comparison between high tension and normal tension glaucoma. *EPMA J.* 2018; 9(1):35-45. https://doi.org/10.1007/s13167-017-0124-4
34. Алиханов Р.Б., Кубышкин В.А. Патофизиологические аспекты реперфузионных повреждений печени. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2013;7(142):170-173.
Alikhanov RB, Kubyshkin VA. Pathophysiology aspects of reperfusion injury of liver. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2013;7(142):170-173. (In Russ.).

Поступила 19.10.2019
Received 19.10.2019
Принята к печати 23.04.2020
Accepted 23.04.2020