

Влияние блокады CB1 рецепторов каннабиноидов на параметры гемодинамики и функцию эндотелия при иммобилизационном стрессе в эксперименте

С. В. Гаврелюк

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев

Цель работы – оценка реакции гемодинамических показателей и изменений функции эндотелия в моделировании блокады CB1 рецепторов каннабиноидов при хроническом стрессе.

Материалы и методы. Исследование выполнено на четырех группах стодневных крыс, которые обследовались методом ультразвукового сканирования на протяжении десятидневного срока эксперимента. Первую группу составляли интактные животные, вторую группу – животные, которых подвергали иммобилизационному стрессу; третью – животные, которым ежедневно *per os* вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ массы животного в сутки; четвертую группу составляли животные, которым ежедневно *per os* вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ массы животного в сутки и подвергали иммобилизационному стрессу. В ходе ультразвукового исследования проводили количественную оценку внутрипросветного диаметра сосуда, толщины комплекса интима-медиа, эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации. Изучали количественные характеристики кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока, максимальную конечную диастолическую скорость кровотока, индекс резистентности и систолодиастолическое отношение, а также расчетную среднюю скорость кровотока.

Результаты. Установлено, что воздействие хронического иммобилизационного стресса вызывает у стодневных самцов крыс изменение структуры и толщины комплекса интима-медиа, нарушение функции эндотелия и увеличение внутрипросветного диаметра брюшной аорты. Изменения гемодинамики характеризуются снижением средней скорости кровотока и повышением значений индексов, характеризующих периферическое сопротивление сосудистой стенки. Длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, уменьшению внутрипросветного диаметра брюшной аорты и снижению средней скорости кровотока при сохранении упруго-эластических свойств сосудистой стенки. При этом нарушается чувствительность стенки сосуда к оксиду азота, что проявляется его недостаточной дилатацией после введения нитроглицерина. При сочетании хронического иммобилизационного стресса и блокады CB1 рецепторов каннабиноидов сохраняется функция эндотелия, структура и эластичность стенки сосуда. Однако развивается значительное снижение скоростных характеристик гемодинамики.

Выводы. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при хроническом иммобилизационном стрессе у стодневных крыс развивается ремоделирование стенки сосуда по эксцентрическому типу и нарушение функции эндотелия. Изменение скоростных характеристик гемодинамики характеризуется снижением средней скорости кровотока и повышением жесткости стенки брюшной аорты. Длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов в сопоставимой группе крыс вызывает ремоделирование стенки сосуда по концентрическому типу с нарушением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации. Изменения скоростных характеристик гемодинамики характеризуются снижением средней скорости кровотока при сохранении упруго-эластических свойств сосудистой стенки. Сопровождение хронического иммобилизационного стресса введением римонабанта гидрохлорида у здоровых стодневных крыс сохраняет структуру стенки сосуда и функцию эндотелия. Однако развивается значительное снижение скоростных характеристик гемодинамики при сохранении упруго-эластических свойств сосудистой стенки.

Вплив блокади CB1 рецепторів канабіноїдів на параметри гемодинаміки та функцію ендотелію при іммобілізаційному стресі в експерименті

С. В. Гаврелюк

Мета роботи – оцінювання реакції гемодинамічних показників і змін функції ендотелію в моделюванні блокади CB1 рецепторів канабіноїдів при хронічному стресі.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на чотирьох групах стодобових щурів, які обстежувались методом ультразвукового сканування протягом десятидогового терміну експерименту. Першу групу становили інтактні тварини, другу – тварини, яких наражали іммобілізаційному стресу; третю – тварини, яким щодня *per os* вводили розчин римонабанта гідрохлориду з розрахунку 10 мг·кг⁻¹ маси тварини на добу; четверту групу становили тварини, яким щодня *per os* вводили розчин римонабанта гідрохлориду з розрахунку 10 мг·кг⁻¹ маси тварини на добу й наражали іммобілізаційному стресу. Під час ультразвукового дослідження здійснили кількісне оцінювання внутрішньопросвітнього діаметра судини, товщини комплексу інтима-медіа, ендотеліязалежної та ендотелійнезалежної дилатації. Вивчали кількісні характеристики кровотоку: пікову систолічну швидкість кровотоку, максимальну кінцеву діастолічну швидкість кровотоку, індекс резистентності та систолодіастолічне відношення, а також розрахункову середню швидкість кровотоку.

Результати. Встановлено, що вплив хронічного іммобілізаційного стресу викликає у стодобових самців щурів зміни структури та товщини комплексу інтима-медіа, порушення функції ендотелію та збільшення внутрішньопросвітнього діаметра червоної аорти. Зміни гемодинаміки характеризуються зниженням середньої швидкості кровотоку та підвищенням значень індексів, що характеризують периферичний опір судинної стінки. Тривала блокада CB1 рецепторів

Ключевые слова:

рецепторы каннабиноидов, дисфункция эндотелия, брюшная аорта, гемодинамика.

Запорозький медичинський журнал. – 2017. – Т. 19, № 6(105). – С. 743–747

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.6.114704

E-mail: doctsvit@gmail.com

Ключові слова:

рецептори канабіноїдів, дисфункція ендотелію, черевна аорта, гемодинаміка.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 6(105). – С. 743–747

канабіноідів призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, зменшення внутрішньопросвітнього діаметра черевної аорти та зниження середньої швидкості кровотоку при збереженні пружно-еластичних властивостей судинної стінки. При цьому порушується чутливість стінки судини до оксиду азоту, що проявляється його недостатньою дилатацією після введення нітрогліцерину. При поєднанні хронічного іммобілізаційного стресу та блокади CB1 рецепторів канабіноідів зберігається функція ендотелію, структура та еластичність стінки судини. Однак розвивається значне зниження рівня швидкісних характеристик гемодинаміки.

Висновки. Результати досліджень свідчать, що при хронічному іммобілізаційному стресі у стодобових щурів розвивається ремоделювання стінки судини по ексцентричному типу й порушення функції ендотелію. Зміна швидкісних характеристик гемодинаміки характеризується зниженням середньої швидкості кровотоку та підвищенням жорсткості стінки черевної аорти. Тривала блокада CB1 рецепторів канабіноідів у групі щурів, що можна порівняти, викликає ремоделювання стінки судини по концентричному типу з порушенням ендотеліозалежної та ендотеліїнезалежної дилатації. Зміни швидкісних характеристик гемодинаміки характеризуються зниженням середньої швидкості кровотоку при збереженні пружно-еластичних властивостей судинної стінки. Супровід хронічного іммобілізаційного стресу введенням римонабанта гідрохлориду у здорових стодобових щурів зберігає структуру стінки судини та функцію ендотелію. Однак розвивається значне зниження рівня швидкісних характеристик гемодинаміки при збереженні пружно-еластичних властивостей судинної стінки.

Key words:

cannabinoid receptors, endothelial dysfunction, abdominal aorta, hemodynamics.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (6), 743–747

Effect of cannabinoids CB1 receptors blockade on hemodynamic parameters and endothelial function at the immobilization stress in the experiment

S. V. Gavreliuk

The aim of the study is to evaluate the response of hemodynamic parameters and changes in endothelial function in modeling of CB1 cannabinoid receptors blockade in chronic stress.

Materials and methods. The study was performed on four groups of hundred-day-old rats, which were examined by ultrasonic scanning during the ten-day period of the experiment. The first group consisted of intact animals; the second group – animals, which were exposed to immobilization stress; the third – animals which were given a solution of rimonabant hydrochloride at the rate of 10 mg×kg⁻¹ of animal weight per day daily *per os*; the fourth group consisted of animals which daily received a solution of rimonabant hydrochloride at the rate of 10 mg×kg⁻¹ of animal weight per day and were exposed to immobilization stress. The intraluminal vessel diameter, the intima-media complex thickness, endothelium-dependent and endothelium-independent dilation were quantified in the ultrasound examination. Quantitative characteristics of the blood flow were studied: peak systolic velocity, end diastolic velocity, resistive index and peak-systolic/end-diastolic ratio, and estimated mean blood flow velocity.

Results. It has been found that the effect of chronic immobilization stress in 100-day-old male rats causes intima-media complex structure and thickness change, endothelial dysfunction and increase in the abdominal aorta intraluminal diameter. Hemodynamics changes are characterized by a decrease in the average blood flow velocity and an increase in the values of indices characterizing the vascular wall peripheral resistance. Prolonged blockade of cannabinoids CB1 receptors leads to endothelial dysfunction development, a decrease in the intraluminal diameter of the abdominal aorta and a decrease in the average blood flow velocity while vascular wall elastic properties maintaining. This affects the sensitivity of cardiovascular system to nitrogen oxide, which is manifested by test vessel insufficient dilatation after nitroglycerin administration. The endothelium function, the structure and elasticity of vessel wall in case of chronic immobilization stress and cannabinoid CB1 receptors blockade combination are maintained. However, a significant decrease in the speed characteristics of hemodynamics develops.

Conclusions. The results of the studies indicate that in case of chronic immobilization stress in hundred-day-old rats remodeling of the vessel wall by an eccentric type and endothelial dysfunction develop. The change in the velocity characteristics of hemodynamics is characterized by a decrease in the average blood flow velocity and an increase in the abdominal aorta wall stiffness. Long cannabinoids CB1 receptors blockade in the comparable group of rats causes remodeling of vessel wall in concentric manner with both endothelium-dependent and endothelium-independent dilation disturbance. Changes in the speed characteristics of hemodynamics are characterized by a decrease in the average blood flow velocity while vascular wall elastic properties maintaining. Rimonabant hydrochloride administration in healthy one-hundred-day rats with chronic immobilization stress maintains the vessel wall structure and endothelial function. However, a significant decrease in the speed characteristics of hemodynamics develops while vascular wall elastic properties maintaining.

Иммобилизация представляет собой комплекс физических и психологических факторов стресса, которые вызывают повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений и могут приводить к сосудистому старению [1].

В последние годы накапливаются данные о ключевой роли эндоканнабиноидной системы в модуляции реакции на стрессорное воздействие. Активация CB1 рецепторов каннабиноидов уменьшает экспрессию активного поведения, проявляемого во время острого эпизода стресса и оказывает стресс-ингибирующий эффект, однако в условиях хронического стресса они теряют свою способность модулировать высвобождение нейротрансмиттеров синапсами [2]. Установлено,

что эндоканнабиноидная система играет определенную роль в механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы [3]. Каннабиноиды могут оказывать отрицательный инотропный, вазодилатирующий и гипотензивный эффекты [4], а системное введение каннабидиола гасит сердечно-сосудистые и поведенческие реакции к иммобилизационному стрессу [5]. Мишенями каннабиноидов в сосуде являются эндотелиальные и гладкомышечные клетки и периваскулярные нервные волокна [6]. Активация CB1 рецепторов каннабиноидов вызывает расширение сосудов и снижает артериальное давление, при этом эффект проявляется даже при удалении эндотелия [7]. Однако до сих пор проведено мало исследований, посвященных изучению влияния

блокады рецепторов каннабиноидов на функцию сосудов в условиях адаптации к стрессу.

Цель работы

Оценить изменения ультразвуковых характеристик гемодинамики и функции эндотелия брюшной аорты на модели блокады CB1 рецепторов каннабиноидов при хроническом стрессе.

Материалы и методы исследования

Данное исследование было проведено у 40 стодневных самцов лабораторных крыс линии Вистар массой 180–200 г.

Как метод стрессорного воздействия был выбран иммобилизационный стресс, который моделировали, помещая крыс в специальную пластиковую камеру-пенал, ограничивающую их движения в течение четырех часов при комнатной температуре окружающего воздуха. Блокада CB1 рецепторов каннабиноидов достигалась введением селективного антагониста CB1 с центральным и периферическим действием – римонабанта гидрохлорида. Животные содержались в обычных условиях вивария на стандартном рационе по 10 особей в клетке при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище.

Крысы были разделены на 4 группы по 10 в каждой: I группа, контрольная – животные, которым ежедневно *per os* вводили 1,0 мл 0,9 % раствора NaCl; II группа – животные, которых подвергали иммобилизационному стрессу, III группа – животные, которым ежедневно *per os* вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ массы животного в сутки, и IV группа – животные, которым ежедневно *per os* вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ массы животного в сутки и подвергали иммобилизационному стрессу. На 10 сутки животных выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии наркоза (калпипсол из расчета 16 мг·кг⁻¹ массы животного внутрибрюшинно).

Перед началом и на 10 день эксперимента проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшного отдела аорты, используя стационарный сканер «Харіо» (Toshiba, Япония) с широкополосным линейным датчиком с рабочей апертурой 40 мм и частотой 5–12 МГц. В В-режиме проводили количественную оценку внутрипросветного диаметра сосуда (D), толщины комплекса интима-медиа (КИМ), эндотелийзависимую (ЭЗД) и эндотелийнезависимую (ЭНЗД) дилатацию. В режиме импульсно-волновой доплерографии (PW-режим) осуществляли исследование количественных характеристик кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Ved), индекс резистентности (RI) и систолодиастолическое отношение (S/D). Среднюю скорость кровотока (Vm) рассчитывали по формуле:

$$V_m = \frac{V_{ps} + 2V_{ed}}{3} \text{ см} \cdot \text{с}^{-1},$$

где Vps – пиковая систолическая скорость кровотока, Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока.

Изменения диаметра сосуда оценивали в процентном отношении к исходной величине. Коэффициент дилатации (KD) брюшной аорты вычислялся по формуле:

$$KD = \frac{(D_1 - D_0)}{D_0} \times 100 \%,$$

где D₁ – диаметр брюшной аорты после введения медиатора дилатации, D₀ – исходный диаметр брюшной аорты.

ЭЗД и ЭНЗД оценивали как изменение диаметра брюшной аорты после болюсного введения в бедренную вену медиаторов дилатации соответственно: ацетилхолина хлорида (из расчета 40 мг·кг⁻¹ массы животного) и нитроглицерина (из расчета 2 мг·кг⁻¹ массы животного).

Все манипуляции в ходе содержания и постановки эксперимента проводили в соответствии с биоэтическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 2005), «Общих этических принципах экспериментов на животных», принятых V Национальным конгрессом по биотехнике (Киев, 2013).

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью лицензионного компьютерного пакета программ Microsoft Excel 2007 и лицензионной программы GraphPad InStat (США). Определяли среднюю арифметическую выборки (M), стандартную ошибку средней арифметической (±m); достоверность различий (p) между выборками оценивали с использованием критерия Стьюдента, поскольку по критерию Шапиро–Уилка полученные данные отвечали нормальному закону распределения.

Результаты и их обсуждение

Оценка изучаемых показателей свидетельствовала, что до начала эксперимента во всех группах животных не отмечалось достоверной разницы.

На 10 день эксперимента УЗИ брюшного отдела аорты у животных II группы, которых подвергали иммобилизационному стрессу, выявило достоверное в сравнении с исходными данными и группой контроля увеличение внутрипросветного диаметра исследуемого сосуда (табл. 1) и изменения со стороны КИМ в виде утолщения и отсутствия характерной двухслойности. У животных III и IV групп не выявлено достоверных изменений диаметра аорты и комплекса интима-медиа (табл. 1). Кроме того, во II и III группах животных выявлено достоверное снижение Vps, Vm и индексов, характеризующих периферическое сопротивление в сосуде и повышение Ved. У животных IV группы отмечалось значительное снижение Vps, Ved и Vm, а также S/D (табл. 1).

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что оценка ЭЗД во II и III группах животных выявила выраженную вазоконстрикцию брюшной аорты (KD < 0 %), в то время как у животных IV группы отмечалась повышенная чувствительность к ацетилхолину и дилатация сосуда сохранялась в пределах нормы (KD > 10 %). При оценке количественных характеристик кровотока у животных II, III и IV групп выявлялось снижение показателей Vps, Ved и Vm. Кроме того, в I и IV группах отмечалось снижение RI и S/D, в то время как во II и III группах значения показателей,

Таблица 1. Показатели гемодинамики в брюшной аорте крыс на 10 день эксперимента при эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации (ультразвуковое исследование), $M \pm m$

№ группы		D (мм)	КИМ (мм)	Vps (см·с ⁻¹)	Ved (см·с ⁻¹)	Vm (см·с ⁻¹)	RI	S/D	KD (%)
I группа	Исходные	1,52 ± 0,1	0,28 ± 0,04	159,4 ± 2,1	11,4 ± 1,6	59,6 ± 2,7	0,93 ± 0,01	15,0 ± 2,2	–
	ЭЗД	1,83 ± 0,1**	–	135,8 ± 3,2**	21,5 ± 2,3**	60,4 ± 3,2	0,84 ± 0,02**	6,4 ± 1,2**	21,2 ± 5,5
	ЭНЗД	1,85 ± 0,1**	–	93,8 ± 2,2**	12,4 ± 1,0	38,0 ± 1,9**	0,87 ± 0,01**	7,8 ± 1,5**	22,3 ± 4,5
II группа	Исходные	1,85 ± 0,1*	0,35 ± 0,06	72,1 ± 2,5*	19,3 ± 0,8*	36,9 ± 2,7*	0,73 ± 0,02*	3,7 ± 0,6*	–
	ЭЗД	1,47 ± 0,1**	–	47,4 ± 4,5**	6,8 ± 1,6**	20,3 ± 2,3**	0,85 ± 0,03**	6,8 ± 1,2**	–20,5 ± 7,6*
	ЭНЗД	2,23 ± 0,1**	–	64,9 ± 4,2*	11,4 ± 0,8**	29,2 ± 1,1**	0,82 ± 0,01**	5,6 ± 0,9**	20,7 ± 2,8
III группа	Исходные	1,3 ± 0,05	0,3 ± 0,04	81,0 ± 4,0*	14,2 ± 0,9	36,5 ± 1,5*	0,83 ± 0,02*	5,7 ± 0,6*	–
	ЭЗД	1,1 ± 0,05**	–	48,9 ± 3,4**	7,9 ± 1,5**	21,5 ± 1,4**	0,85 ± 0,03	6,3 ± 1,2	–10,3 ± 3,7*
	ЭНЗД	1,4 ± 0,04*	–	39,9 ± 3,1**	7,7 ± 0,9**	18,4 ± 1,5**	0,82 ± 0,01	5,2 ± 0,9	9,0 ± 1,3*
IV группа	Исходные	1,3 ± 0,1	0,3 ± 0,05	46,8 ± 1,3*	5,3 ± 0,6*	19,1 ± 1,3*	0,9 ± 0,01	8,9 ± 0,8*	–
	ЭЗД	1,7 ± 0,08**	–	20,5 ± 2,4**	4,3 ± 0,9*	9,7 ± 1,4**	0,8 ± 0,02**	4,8 ± 0,6**	32,8 ± 10,6
	ЭНЗД	1,6 ± 0,08**	–	31,3 ± 4,0**	5,7 ± 0,8*	14,9 ± 1,1**	0,83 ± 0,01**	5,9 ± 1,1**	21,4 ± 4,6

ЭЗД: эндотелийзависимая дилатация; **ЭНЗД:** эндотелийнезависимая дилатация; **D:** внутрипросветный диаметр брюшного отдела аорты; **КИМ:** комплекс интима-медиа; **Vps:** пиковая систолическая скорость кровотока; **Ved:** максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; **Vm:** средняя скорость кровотока; **RI:** индекс резистентности; **S/D:** систолодиастолическое отношение; *: достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с данными в контрольной группе; **: достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с исходным данными.

характеризующих периферическое сопротивление в сосуде, повышались. Полученные результаты указывали на развитие у животных II и III групп эндотелиальной дисфункции и жесткости стенки брюшной аорты, в то время как у животных IV группы функция эндотелия была сохранена, однако отмечались выраженные нарушения гемодинамики (табл. 1).

Оценка ЭНЗД брюшной аорты выявила дилатацию исследуемого сосуда у животных всех групп, однако у крыс II группы значения внутрипросветного диаметра были достоверно выше в сравнении с данными группы контроля, а у крыс III группы – ниже. При оценке значений количественных характеристик кровотока выяснилось, что после введения нитроглицерина у животных II и III групп отмечалось снижение всех скоростных показателей. А у животных I и IV групп на фоне снижения Vps и Vm выявлена тенденция к повышению Ved. Кроме того, у животных II группы отмечалось достоверное увеличение индексов, характеризующих периферическое сопротивление в сосуде, в то время как у животных I и IV групп они достоверно снижались, а у животных III группы значения этих показателей по сравнению с исходными данными не изменялись (табл. 1).

Таким образом, в результате проведенного эксперимента установлено, что воздействие хронического иммобилизационного стресса вызывает у стодневных самцов крыс изменение структуры и толщины комплекса интима-медиа, нарушение функции эндотелия и увеличение внутрипросветного диаметра брюшной аорты. Изменения гемодинамики характеризуются снижением средней скорости кровотока и повышением значений индексов, характеризующих периферическое сопротивление сосудистой стенки.

Длительная блокада СВ1 рецепторов каннабиноидов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, уменьшению внутрипросветного диаметра брюшной аорты и снижению средней скорости кровотока при сохранении упруго-эластических свойств сосудистой стенки. При этом нарушается чувствительность стенки сосуда к оксиду азота, что проявляется его недостаточной дилатацией после введения нитроглицерина.

При сопровождении хронического иммобилизаци-

онного стресса введением римонабанта гидрохлорида структура и функция эндотелия сохраняются, а чувствительность эндотелия к ацетилхолину повышается. Однако развивается значительное снижение скоростных характеристик гемодинамики на фоне нормальных значений индексов, характеризующих периферическое сопротивление сосудистой стенки.

Одним из механизмов ангиопротекторного эффекта блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов при длительной иммобилизации может быть увеличение концентрации адренкортикотропного гормона и кортикостерона в плазме крови [8], поскольку гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системе принадлежит ключевая роль в адаптации к стрессу. Кроме того, введение антагониста СВ1 блокирует один из механизмов развития оксидативного стресса, связанный с повышением синтеза эндоканнабиноидов и инактивацией метаболизирующих их ферментов [9].

Получены результаты уменьшения артериальной жесткости и кардиопротекторного действия блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов в условиях после инфаркта миокарда и при метаболическом синдроме [10]. Однако данные нашего эксперимента сопровождения иммобилизационного стресса введением римонабанта гидрохлорида демонстрируют выраженное ослабление гемодинамики на фоне сохранения эластичности стенки сосуда и функции эндотелия.

Выводы

1. При хроническом иммобилизационном стрессе у стодневных самцов крыс развивается ремоделирование стенки сосуда по эксцентрическому типу и нарушение функции эндотелия. Изменения скоростных характеристик гемодинамики характеризуются снижением средней скорости кровотока и повышением жесткости стенки брюшной аорты.

2. Длительная блокада СВ1 рецепторов каннабиноидов в сопоставимой группе крыс вызывает ремоделирование стенки сосуда по концентрическому типу с нарушением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации. Изменения скоростных характеристик

гемодинамики характеризуются снижением средней скорости кровотока при сохранении упруго-эластических свойств сосудистой стенки.

3. Сопровождение хронического иммобилизационного стресса введением римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ массы животного в сутки у здоровых стодневных крыс сохраняет структуру стенки сосуда и функцию эндотелия. Однако развивается значительное снижение скоростных характеристик гемодинамики при сохранении упруго-эластических свойств сосудистой стенки.

Перспективы дальнейших исследований. Для понимания механизмов сохранения функции эндотелия и упруго-эластических свойств сосудистой стенки при различных стрессорных воздействиях необходимо проведение дополнительных исследований.

Список литературы

- [1] Early vascular aging and the role of central blood pressure / V. Kotsis, S. Stabouli, I. Karafilis, P. Nilsson // *J Hypertens.* – 2011. – № 29(10). – P. 1847–1853.
- [2] Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. / M. Morena, S. Patel, J. S. Bains, M. N. Hill // *Neuropsychopharmacology.* – 2016. – №4. – Issue 1. – P. 80–102.
- [3] Malinowska B. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? / B. Malinowska, M. Baranowska-Kuczko, E. Schlicker // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – №165. – P. 2073–2088.
- [4] Pacher P. Cardiovascular pharmacology of cannabinoids / P. Pacher, S. Bátkai, G. Kunos // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2005. – №168. – P. 599–625.
- [5] Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress / E. M. Granjeiro, F. V. Gomes, F. S. Guimaraes, et al. // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2011. – №99(4). – P. 743–748.
- [6] CB1 receptor inhibition leads to decreased vascular AT1 receptor expression, inhibition of oxidative stress and improved endothelial function / V. Tiyerili, S. Zimmer, S. Jung, et al // *Basic Res Cardiol.* – 2010. – №105(4). – P. 465–477.
- [7] Angiotensin II induces vascular endocannabinoid release, which attenuates its vasoconstrictor effect via CB1 cannabinoid receptors / M. Szekeeres, G.L. Nadasy, G. Turu, et al // *J Biol Chem.* – 2012. – №287(37). – P. 31540–31550.
- [8] Buwembo A. Participation of endocannabinoids in rapid suppression of stress responses by glucocorticoids in neonates / A. Buwembo, H. Long, C. D. Walker // *Neuroscience.* – 2013. – №26(249). – P. 154–161.
- [9] Reece A. S. Cannabis exposure as an interactive cardiovascular risk factor and accelerant of organismal ageing: a longitudinal study / A. S. Reece, A. Norman, G. K. Hulse // *BMJ Open.* – 2016. – №6(11). – P. 011891.
- [10] Cannabinoid receptor 1 inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction and in experimental metabolic syndrome / S. Slavic, D. Lauer, M. Sommerfeld, et al // *Journal of Molecular Medicine.* – 2013. – Vol. 91. – issue 7. – P. 811–823.

References

- [1] Kotsis, V., Stabouli, S., Karafilis, I., & Nilsson, P. (2011) Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens*, 29(10), 1847–1853. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f.
- [2] Morena, M., Patel, S., Bains, J. S., & Hill, M. N. (2016) Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 80–102. doi: 10.1038/npp.2015.166.
- [3] Malinowska, B., Baranowska-Kuczko, M., & Schlicker, E. (2012) Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br. J. Pharmacol.*, 165, 2073–2088. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01747.x.
- [4] Pacher, P., Bátkai, S., & Kunos, G. (2005) Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 168, 599–625. doi: 10.1007/3-540-26573-2_20.
- [5] Granjeiro, E. M., Gomes, F. V., Guimaraes, F. S., Correa, F. M., & Resstel, L. B. (2011) Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress. *Pharmacol Biochem Behav*, 99(4), 743–748. doi: 10.1016/j.pbb.2011.06.027.
- [6] Tiyerili, V., Zimmer, S., Jung, S., Wassmann, K., Naehle, C. P., Lutjohann, D., et al. (2010) CB1 receptor inhibition leads to decreased vascular AT1 receptor expression, inhibition of oxidative stress and improved endothelial function. *Basic Res Cardiol*, 105(4), 465–477. doi: 10.1007/s00395-010-0090-7.

- [7] Szekeeres, M., Nadasy, G. L., Turu, G., Soltesz-Katona, E., Toth, Z. E., Balla, A., et al. (2011) Angiotensin II induces vascular endocannabinoid release, which attenuates its vasoconstrictor effect via CB1 cannabinoid receptors. *J Biol Chem*, 287(37), 31540–31550. doi: 10.1074/jbc.M112.346296.
- [8] Buwembo, A., Long, H., & Walker, C. D. (2013) Participation of endocannabinoids in rapid suppression of stress responses by glucocorticoids in neonates. *Neuroscience*, 249, 154–161. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.057.
- [9] Reece, A. S., Norman, A., & Hulse, G. K. (2016) Cannabis exposure as an interactive cardiovascular risk factor and accelerant of organismal ageing: a longitudinal study. *BMJ Open*, 6(11), e011891. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011891.
- [10] Slavic, S., Lauer, D., Sommerfeld, M., Kemnitz, U. R., Grzesiak, A., Trappiel, M., et al. (2013) Cannabinoid receptor 1 inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction and in experimental metabolic syndrome. *Journal of Molecular Medicine*, 91(7), 811–823. doi: 10.1007/s00109-013-1034-0.

Сведения об авторе:

Гаврелюк С. В., канд. мед. наук, доцент, каф. физической реабилитации, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Відомості про автора:

Гаврелюк С. В., канд. мед. наук, доцент, каф. фізичної реабілітації, Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ.

Information about the author:

Gavreliuk S. V., MD, PhD, Associate Professor, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 29.05.2017

Після доопрацювання / Revised: 12.06.2017

Прийнято до друку / Accepted: 01.09.2017