

Структурные изменения в стенке брюшной аорты при моделировании длительной блокады CB1 рецепторов каннабиноидов у лабораторных животных

С. В. Гаврелюк

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев

Ключевые слова:
брюшная аорта,
рецепторы
каннабиноидов.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 3(114). –
С. 360–364

DOI:
10.14739/2310-1210.
2019.3.169186

E-mail:
doctsvit@gmail.com

Цель работы – установить влияние длительной блокады CB1 рецепторов каннабиноидов на структуру стенки брюшной аорты крыс в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование выполнено на двух группах стодневных самцов крыс линии Вистар. Первую группу составляли интактные животные; вторую группу – крысы, которым ежедневно с питьевой водой *per os* вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг×кг⁻¹ массы животного в сутки. Длительность эксперимента составила 10 дней, после чего выделяли брюшную аорту каждого животного для приготовления гистологических препаратов. В ходе оценки структуры стенки брюшной аорты проводили компьютерную морфометрию, исследование толщины субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и меди, определяли отношение объема просвета к стенке сосуда.

Результаты. Установлено, что длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов у стодневных самцов крыс линии Вистар приводит к морфологическим изменениям во всех слоях стенки брюшной аорты. В интиме эти изменения проявлялись нарушением структуры клеток эндотелия и их десквамацией. Внутренняя эластическая мембрана становилась тонкой и прерывистой. Медия была не одинаковой толщины, в ней отмечали уменьшение количества эластических мембран на фоне увеличения количества гладкомышечных клеток, которые были ориентированы хаотично. Изменения в адвентиции проявлялись отеком, разволокненностью, большими просветами между волокнами. Количество сосудов уменьшалось до единичных, их просвет был пуст, отмечена гипертрофия нервных ганглий. Происходило истончение внутренней оболочки и уменьшение процента составляющих просвета и стенки сосуда за счет других тканей.

Выводы. Результаты свидетельствуют, что длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов является повреждающим фактором для эндотелия брюшной аорты и приводит к уменьшению эластина и пролиферации гладкомышечных клеток в средней оболочке сосуда, а также уменьшению процента составляющих просвета и стенки брюшной аорты за счет других тканей.

Ключові слова:
черевна аорта,
рецептори
канабіноїдів.

Запорізький
медицинський
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 3(114). –
С. 360–364

Структурні зміни у стінці черевної аорти при моделюванні тривалої блокади CB1 рецепторів канабіноїдів у лабораторних тварин

С. В. Гаврелюк

Мета роботи – виявити вплив тривалої блокади CB1 рецепторів канабіноїдів на структуру стінки черевної аорти щурів в експерименті.

Матеріали та методи. Дослідження виконали на двох групах стодобових самців щурів лінії Вистар. Перша група – інтактні тварини; друга група – щури, яким щодня з питною водою *per os* вводили розчин римонабанту гідрохлориду з розрахунку 10 мг×кг⁻¹ маси тварини на добу. Тривалість експерименту становила 10 діб, після чого виділяли черевну аорту кожної тварини для приготування гістологічних препаратів. Під час оцінювання структури стінки черевної аорти виконали комп'ютерну морфометрію, дослідження товщини субендотеліального шару з внутрішньою еластичною мембраною та медії, визначили відношення об'єму просвіту до стінки судини.

Результати. Встановили, що тривала блокада CB1 рецепторів канабіноїдів у стодобових самців щурів лінії Вистар призводить до морфологічних змін у всіх шарах стінки черевної аорти. В інтимі ці зміни виявлялися порушенням структури клітин ендотелію та їхньою десквамацією. Внутрішня еластична мембрана ставала тонкою та переривчастою. Медія була неоднаковою товщини, в ній виявляли зменшення кількості еластичних мембран на тлі збільшення кількості гладеньких клітин, які орієнтовані хаотично. Зміни в адвентиції виявлялися набряком, розволокненням, великими просвітами між волокнами. Кількість судин зменшувалася до одиничних, просвіт їх був порожній, визначили гіпертрофію нервових гангліїв. Відбувалося витончення внутрішньої оболонки, зменшення відсотка складових просвіту та стінки судини завдяки іншим тканинам.

Висновки. Результати свідчать, що тривала блокада CB1 рецепторів канабіноїдів є фактором, що ушкоджує ендотелій черевної аорти, призводить до зменшення еластину та проліферації гладеньком'язових клітин у середній оболонці судини, а також зменшення відсотка складових просвіту, стінки черевної аорти завдяки іншим тканинам.

Key words:
abdominal aorta,
cannabinoid
receptors.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (3), 360–364

Structural changes in the wall of the abdominal aorta in modeling of long-term cannabinoid receptors CB1 blockade in laboratory animals

S. V. Havreliuk

The purpose of the work is to detect the effect of long-term cannabinoid receptors CB1 blockade on the abdominal aorta wall structure in experimental rats.

Materials and methods. The study was performed on two groups of 100-day-old male Wistar rats. The first group was made up of intact animals. The second group consisted of animals that were administered with rimonabant hydrochloride solution (10 mg/kg⁻¹ of body weight) *per os* with drinking water per day. The experiment duration was 10 days, and then the abdominal aorta of each animal was isolated for the histological measurements. Computer morphometry, the study of the subendothelial layer thickness with the internal elastic lamina and media, the ratio of the lumen diameter to the vessel wall were conducted in the abdominal aorta wall structure assessment.

Results. It has been established that long-term cannabinoid CB1 receptors blockade in 100-day-old male Wistar rats resulted in morphological changes in all layers of the abdominal aorta wall that manifested in alterations of endothelial cells structure and their desquamation in the intima. The inner elastic lamina became thin and discontinuous. The thickness of the media was not uniform and there was a decrease in the number of elastic laminae as well as an increase in the number of chaotically oriented smooth muscle cells. Changes in adventitia manifested in swelling and loosely packed fibers with their increased dispersion. The number of collapsed vasa vasorum was decreased to single and hypertrophy of the nerve ganglia was observed. There was a thinning of the internal lamina and a decreased percentage of the lumen and vessel components of the wall at the expense of other tissues.

Conclusions. The study results indicate that the long-term cannabinoid CB1 receptors blockade is a factor that damages endothelium of the abdominal aorta and leads to a decrease in elastin and proliferation of smooth muscle cells in the media, as well as a decrease in the percentage of the lumen and wall of the abdominal aorta at the expense of other tissues.

Большинство известных факторов риска развития сосудистой патологии реализуются через изменение свойств сосудистой стенки. Крупные проводящие артерии и, в первую очередь, аорта подвержены патологическим влияниям в большей степени, чем периферические [1]. Упруго-эластические свойства артерий определяются структурой их стенки [2]. Связь увеличения артериальной жесткости со структурными изменениями сосудистой стенки доказана экспериментальными исследованиями [3].

Значительную роль в формировании нарушений механических свойств стенки сосуда играют функциональные факторы: увеличение напряжения сдвига на эндотелии, временное возрастание концентрации циркулирующих вазоактивных гормонов, медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса и др. Особое значение в ряду этих факторов отводится функциональной активности сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток [4].

Установлено, что эндоканнабиноидная система играет определенную роль в механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы. CB1 рецепторы каннабиноидов экспрессируются в эндотелии и гладких мышечных клетках сосудов, и их активация ведет к синтезу или высвобождению NO, вызывает расширение сосудов, снижение артериального давления и уменьшение периферического сопротивления, при этом эффект проявляется даже при удалении эндотелия [5–8].

Исследования с длительной блокадой CB1 рецепторов на линиях животных со спонтанной гипертензией и нарушением липидного обмена наряду с гипотензивным эффектом показали улучшение эндотелийзависимой дилатации [9]. Однако в длительном обширном рандомизированном исследовании применения антагонистов CB1 рецепторов каннабиноидов у пациентов с гипертонией и ожирением положительные изменения со стороны комплекса интима-медиа не установлены [10]. Исследование с длительной блокадой CB1 рецепторов римонабантом у здоровых крыс показало изменение функции эндотелия, скоростных характеристик гемодинамики и ремоделирование стенки сосуда по концентрическому типу [11, 12].

Однако в доступной научной литературе нет информации о характере изменений структуры сосудистой стенки при длительной блокаде CB1 рецепторов каннабиноидов.

Цель работы

Установить влияние длительной блокады CB1 рецепторов каннабиноидов на структуру стенки брюшной аорты крыс в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено у 20 стодневных самцов лабораторных крыс линии Вистар, родившихся в виварии Луганского национального университета имени Тараса Шевченко (г. Старобельск, Украина), массой 180–200 г. Для блокады рецепторов каннабиноидов использовали селективный антагонист CB1 с центральным и периферическим действием – римонабант гидрохлорид 98 % (ВЭЖХ) производства SIGMA-ALDRICH. Препарат растворяли в ДМСО до 20 мг/мл и хранили при 2–8 °С. Непосредственно перед введением исходный раствор разбавляли в дистиллированной воде.

Животных содержали в обычных условиях вивария на стандартном рационе по 10 особей в клетке при естественном освещении и со свободным доступом к воде и пище. В качестве корма использовали комбикорм для лабораторных животных.

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), «Общими этическими принципами экспериментов на животных», принятых Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Крысы разделены на 2 сопоставимые группы по 10 в каждой: I группа – контрольная – интактные животные, II группа – основная – крысы, которым ежедневно с питьевой водой *per os* вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ массы животного в сутки, что соответствует подобным исследованиям [9]. Длительность эксперимента составила 10 дней, что обусловлено сроком развития реакции стресс и изменения гемодинамики и функции эндотелия у крыс [11, 13]. Животных на 10 сутки выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии наркоза (калипсол из расчета 16 мг·кг⁻¹ массы внутривенно).

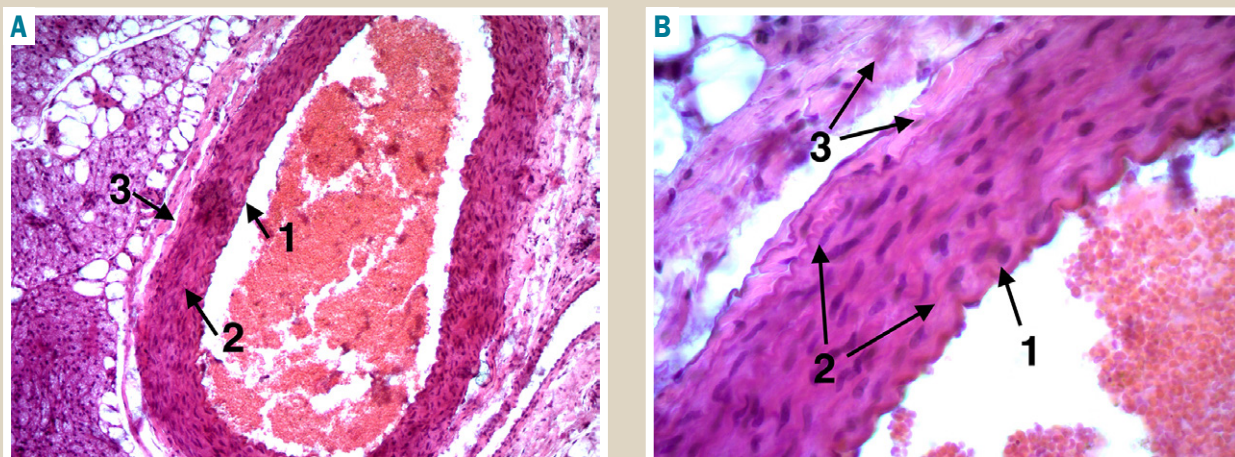


Рис. 1. Брюшная аорта крыс. Группа контроля. Окраска гематоксилином-эозином. А: увеличение $\times 100$; В: увеличение $\times 400$.

1: внутренняя оболочка; 2: средняя оболочка; 3: наружная оболочка.

Для гистологического исследования на 10 сутки выделяли брюшную аорту каждого животного, промывали физиологическим раствором и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. После фиксации материал промывали и обезвоживали в серии спиртов растущей концентрации, проводили через хлороформ и заливали в парафин. Срезы толщиной 1–3 мкм готовили на санном микротоме MC-2, размещали на стекле и окрашивали гематоксилином-эозином [14].

Гистологические препараты изучали при увеличении $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$ с помощью микроскопа Primo Star 5 (Carl Zeiss, ФРГ) с последующим фотографированием микроскопических изображений. Компьютерная морфометрия проведена при увеличении $\times 100$ и $\times 400$ и выведении изображения на монитор компьютера с помощью видеорегистратора и программы анализа изображений AxioVision (Rel.4.8.2) в мкм. Исследовали толщину субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и меди. Отношение объема просвета брюшной аорты к стенке сосуда рассчитывали в программе Adobe Photoshop по методу А. А. Глагольева наложением точечных сеток на срезы, результаты переводили в проценты [15]. Исследования проводили в 5 полях 5 различных срезов у каждой крысы.

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

Результаты

В результате исследования выяснилось, что в стенке брюшной аорты обеих групп четко дифференцированы 3 оболочки: интима, медиа и адвентиция. Просвет сосуда у крыс группы контроля овальной формы, у животных основной группы – неправильной. В центре брюшной

аорты животных I и II групп располагалась плазма и эритроциты (рис. 1 и 2).

Интима у животных I группы представлена эндотелием, лежащим на внутренней эластической мембране. Эндотелиальные клетки крупные, полигональной или округлой формы, имели округлые, выступающие в просвет сосуда ядра, располагались на мембране и связаны плотными и щелевидными контактами. Внутренняя эластическая мембрана отчетливо выражена, интенсивно окрашена и имела мелкозубчатую поверхность (рис. 1). У крыс II группы внутренняя эластическая мембрана прерывистая, тонкая, мелко- и крупнозубчатая. Эндотелиальные клетки вытянутой формы, располагались вдоль мембраны, имели мелкие, не выступающие в просвет ядра. Отмечены участки со спущенными клетками, где к оголенной базальной мембране прилежали эритроциты и фибрин (рис. 2).

Средняя оболочка брюшной аорты крыс I группы представлена соединительнотканым матриксом, небольшим количеством фибробластов и гладкомышечных клеток, которые ориентированы по спирали. Основную массу меди составляли эластические волокна, лежащие параллельно в виде линейных прерывистых структур (рис. 1). Медия животных основной группы неравномерной толщины. Отмечено уменьшение количества эластических мембран на фоне увеличения количества гладкомышечных клеток, которые ориентированы хаотично (рис. 2).

Наружная оболочка брюшной аорты животных группы контроля образована волокнистой соединительной тканью, имела рыхлое строение и содержала коллагеновые и эластические волокна, ориентированные преимущественно продольно. В жировой клетчатке просматривались сеть кровеносных сосудов, нервные волокна и симпатические ганглии (рис. 1). Адвентиция крыс основной группы отечна, разволокнена, с большими просветами между волокнами. Имелись единичные сосуды, просвет их пуст. Нервные ганглии гипертрофированы (рис. 2).

Исследование толщины субэндотелиального слоя и внутренней эластической мембраны показало достоверное истончение у крыс основной группы при

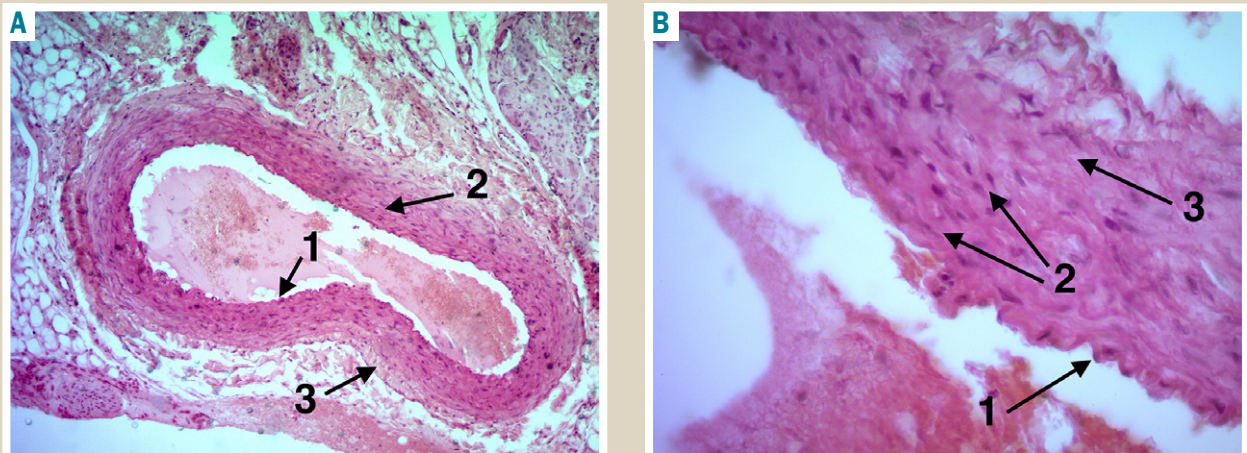


Рис. 2. Брюшная аорта крыс. Основная группа. Окраска гематоксилином-эозином. А: увеличение $\times 100$; В: увеличение $\times 400$.

1: внутренняя оболочка; 2: средняя оболочка; 3: наружная оболочка.

Таблица 1. Соотношение просвета брюшного отдела аорты к стенке

| Группа животных | Стенка | Просвет | Другое (жировая и лимфоидная ткань, параангилий, сосуды) |
|-----------------|---------------------|---------------------|--|
| Контрольная | $42,1 \pm 0,8 \%$ | $32,8 \pm 0,8 \%$ | $25,1 \pm 1,2 \%$ |
| Основная | $47,8 \pm 0,8 \%^*$ | $19,4 \pm 1,2 \%^*$ | $32,8 \pm 1,1 \%^*$ |

*: достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с данными в контрольной группе.

значении $3,53 \pm 0,17$ мкм в сравнении с группой контроля, где она равна $6,23 \pm 0,25$ мкм. Толщина средней оболочки брюшной аорты у крыс II группы не отличалась от группы контроля и составляла $88,13 \pm 2,63$ мкм и $88,65 \pm 3,71$ мкм соответственно.

Исследование соотношения просвета брюшного отдела аорты к стенке показало у животных II группы достоверное в сравнении с группой контроля утолщение стенки сосуда и уменьшение просвета сосуда, составляющая других тканей у животных основной группы увеличена (табл. 1).

Обсуждение

В результате эксперимента установлено, что длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов у стодневных самцов крыс линии Вистар приводит к морфологическим изменениям во всех слоях стенки брюшной аорты, истончению внутренней оболочки и уменьшению процента составляющих просвета и стенки сосуда за счет других тканей. Однако характер этих изменений неоднороден.

Изменения интимы, истончение и деградация эластина, утолщение гладкомышечных слоев в медии свидетельствуют о ремоделирующих процессах, повышающих жесткость стенки сосуда [4]. В физиологических условиях динамическое сосудистое ремоделирование является адаптационным, но изменения комплекса интима-медиа и цитоархитектоники стенки сосуда, которые включаются в патогенез, приводят к деформации наружной эластической мембраны и изменениям просвета артерии [16].

Согласно предположению В. J. van Varik (2012), характер установленных в брюшной аорте изменений

можно классифицировать как внутреннее гипертрофическое ремоделирование [17]. Однако наибольшие изменения структуры стенки брюшной аорты в эксперименте с длительной блокадой CB1 рецепторов каннабиноидов отмечены в адвентиции. Адвентиция – самая сложная оболочка стенки сосуда, которая состоит из множества составляющих. Она действует как центр биологической обработки для извлечения, интеграции, хранения и выпуска ключевых регуляторов для функции сосуда, это датчик биомеханической деформации сосудистой стенки [18]. В патологических условиях наружная оболочка сосуда подвергается ремоделированию в ответ на множество артериальных повреждений, при этом резидентные адвентициальные клетки часто первыми активируются и перепрограммируются, а затем влияют на тонус и структуру стенки сосуда [19].

Выводы

1. Длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов – повреждающий фактор, обуславливает морфологические изменения во всех слоях стенки брюшной аорты, которые приводят к истончению внутренней оболочки и уменьшению процента составляющих просвета и стенки сосуда за счет других тканей.

2. В интиме отмечены дегенеративные процессы, проявляющиеся нарушением структуры клеток и их десквамацией. Внутренняя эластическая мембрана становилась тонкой и прерывистой.

3. В медии на фоне уменьшения количества эластических мембран увеличивалось количество гладкомышечных клеток, что наряду с нарушением их архитектуры приводило к неоднородности толщины среднего слоя стенки сосуда.

4. Изменения в адвентиции проявлялись нарушением структуры, отеком, утратой сосудов, гипертрофией нервных ганглий.

Перспективы дальнейших исследований. Для понимания механизмов структурных изменений стенки брюшной аорты при воздействии на рецепторы каннабиноидов необходимо проведение дополнительных исследований.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 30.07.2018

Сведения об авторе:

Гаврелиук С. В., канд. мед. наук, доцент, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Відомості про автора:

Гаврелиук С. В., канд. мед. наук, доцент, Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ.

Information about author:

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

Список литературы

- Costantino S., Paneni F., Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016. Vol. 594. Issue 8. P. 2061–2073.
- Олейников В. Э., Матросова, И. Б., Гусаковская, Л. И., Сергацкая Н. В. Роль определения аортального давления и ригидности аорты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. №4. С. 91–95.
- Vascular Aging and Arterial Stiffness / L. R. Mikael et al. *Arq Bras Cardiol*. 2017. Vol. 109. Issue 3. P. 253–258.
- Ageing and microvasculature / M. G. Scioli et al. *Vasc Cell*. 2014. Vol. 6. P. 19.
- Age-specific influences of chronic administration of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on cardiovascular parameters and organ hypertrophy in DOCA-salt hypertensive rats / M. Toczek et al. *Pharmacol Rep*. 2016. Vol. 68. Issue 2. P. 363–369.
- Karpińska O., Baranowska-Kuczeko M., Kloza M., Kozłowska H. Endocannabinoids modulate G_{q/11} protein-coupled receptor agonist-induced vasoconstriction via a negative feedback mechanism. *J Pharm Pharmacol*. 2018. Vol. 70. Issue 2. P. 214–222.
- Lipina C., Hundal H. S. The endocannabinoid system: 'NO' longer anonymous in the control of nitric signaling? *J Mol Cell Biol*. 2017. Vol. 9. Issue 2. P. 91–103.
- Angiotensin II induces vascular endocannabinoid release, which attenuates its vasoconstrictor effect via CB1 cannabinoid receptors / M. Szekeres et al. *J Biol Chem*. 2012. Vol. 287. Issue 37. P. 31540–31550.
- Acute and chronic systemic CB1 cannabinoid receptor blockade improves blood pressure regulation and metabolic profile in hypertensive (mRen2)27 rats. / C. L. Schaich et al. *Physiol Rep*. 2014. Vol. 2. Issue 8. e12108.
- Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. / D.H. O'Leary et al. *Heart*. 2011. Vol. 97. Issue 14. P. 1143–1150.
- Гаврелиук С. В. Влияние блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов на параметры гемодинамики и функцию эндотелия при иммобилизационном стрессе в эксперименте. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. №6. С. 743–747.
- Гаврелиук С. В. Изменение ультразвуковых характеристик гемодинамических параметров и функции эндотелия брюшной аорты в эксперименте с длительной блокадой СВ1 рецепторов каннабиноидов. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. №1(135). С. 113–117.
- Гаврелиук С. В., Чикіна І. В. Вплив хронічного іммобілізаційного стресу на розвиток дисфункції ендотелію в експерименті. *Фізіологічний журнал*. 2017. №63(2). С. 56–64.
- Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство / под ред. П. Г. Малькова, Г. А. Франка. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 108 с.

- Автандилов Г. Г. Медицинская Морфометрия. Руководство. Москва : Медицина, 1990. 384 с.
- Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American heart association / D. Mozaffarian et al. *Circulation*. 2015. Vol. 131. P. 434–441.
- Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases / R. J. Rennenberg et al. *Front Genet*. 2012. Vol. 3. P. 290.
- The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function / K. R. Stenmark et al. *Annu Rev Physiol*. 2013. Vol. 75. P. 23–47.
- Hu Y., Xu Q. Adventitial Biology, Differentiation and Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011. Vol. 31. P. 1523–1529.

References

- Costantino S., Paneni F., Cosentino F. (2016) Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 594(8), 2061–2073. doi: 10.1113/JP270538
- Oleynikov, V. É., Matrosova, I. B., Gusakovskaia, L. I., & Sergatskaia, N. V. (2014) Rol' opredeleniya aortal'nogo davleniya i rigidnosti aorty u pacientov s serdечно-sosudistymi zaboлеvanіyami [Role of the determination of aortic pressure and rigidity aortic in patients with cardiovascular diseases]. *Terapevticheskij arkhiv*, 86(4), 91–95. [in Russian].
- Mikael, L. R., Paiva, A. M. G., Gomes, M. M., Sousa, A. L. L., Jardim, P. C. B. V., Vitorino, P. V. O., et al. (2017) Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*, 109(3), 253–258. doi: 10.5935/abc.20170091
- Scioli, M. G., Bielli, A., Arcuri, G., Ferlosio, A., & Orlandi, A. (2014) Ageing and microvasculature. *Vasc Cell*, 6, 19. doi: 10.1186/2045-824X-6-19
- Toczek, M., Baranowska-Kuczeko, M., Grzęda, E., Pędzińska-Betuiak, A., Weresa, J., & Malinowska, B. (2016) Age-specific influences of chronic administration of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on cardiovascular parameters and organ hypertrophy in DOCA-salt hypertensive rats. *Pharmacol Rep*, 68(2), 363–369. doi: 10.1016/j.pharep.2015.10.004
- Karpińska, O., Baranowska-Kuczeko, M., Kloza, M., & Kozłowska, H. (2018) Endocannabinoids modulate G_{q/11} protein-coupled receptor agonist-induced vasoconstriction via a negative feedback mechanism. *J Pharm Pharmacol*, 70(2), 214–222. doi: 10.1111/jphp.12854
- Lipina, C., & Hundal, H. S. (2017) The endocannabinoid system: 'NO' longer anonymous in the control of nitric signaling? *J Mol Cell Biol*, 9(2), 91–103. doi: 10.1093/jmcb/mjx008
- Szekeres, M., Nadasy, G. L., Turu, G., Soltesz-Katona, E., Toth, Z. E., Balla, A., et al. (2012) 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
- Schaich, C. L., Shaltout, H. A., Brosnihan, K. B., Howlett, A. C., & Diz, D. I. (2014) Acute and chronic systemic CB1 cannabinoid receptor blockade improves blood pressure regulation and metabolic profile in hypertensive (mRen2)27 rats. *Physiol Rep*, 2(8), e12108. doi: 10.14814/phy2.12108
- O'Leary, D. H., Reuser, A. Q., Nissen, S. E., Després, J. P., Deanfield, J. E., Brown, M. W., et al. (2011) Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart*, 97(14), 1143–1150. doi: 10.1136/hrt.2011.223446
- Гаврелиук, С. В. (2017) Влияние блокады SV1 рецепторов каннабиноидов на параметры гемодинамики и функции эндотелия при иммобилизационном стрессе в эксперименте [Effect of cannabinoid CB1 receptors blockade on hemodynamic parameters and endothelial function at the immobilization stress in the experiment]. *Запорожский медицинский журнал*, 6, 743–47. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.114704 [in Russian].
- Гаврелиук, С. В. (2017) Изменение ультразвуковых характеристик гемодинамических параметров и функции эндотелия брюшной аорты в эксперименте с длительной блокадой СВ1 рецепторов каннабиноидов [Changes the ultrasonic characteristics of hemodynamic parameters and abdominal aorta endothelial function in experiment with a long-term blockade of CB1 cannabinoid receptors]. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(135), 113–117. [in Russian].
- Гаврелиук, С. В., & Чыкина, І. В. (2017) Вплив хронічного іммобілізаційного стресу на розвиток дисфункції ендотелію в експерименті [Effect of chronic immobilization stress on the development of endothelial dysfunction in rats]. *Фізіологічний журнал*, 63(2), 56–64. [in Ukrainian].
- Malkov, P. G., & Frank, G. A. (Eds.) (2011). *Osnovy obespecheniya kachestva v gistologicheskoy laboratornoj tekhnike: Rukovodstvo [Fundamentals of quality assurance in histological laboratory equipment: Management]*. Moscow, [in Russian].
- Автандилов, Г. Г. (1990). *Медицинская Морфометрия. Руководство [Medical Morphometry. Management]* (384). Moscow: Medicina. [in Russian].
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., et al. (2015) Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 131, 434–441. doi: 10.1161/CIR.0000000000000157
- van Varik, B. J., Rennenberg, R. J., Reutelingsperger, C. P., Kroon, A. A., de Leeuw, P. W., & Schurgers, L. J. (2012) Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. *Front Genet*, 3, 290. doi: 10.3389/fgene.2012.00290
- Stenmark, K. R., Yeager, M. E., El Kasmi, K. C., Nozik-Grayck, E., Gerasimovskaya, E. V., Li, M., et al. (2013) The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. *Annu Rev Physiol*, 75, 23–47. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183802
- Hu, Y., & Xu, Q. (2011) Adventitial Biology, Differentiation and Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31, 1523–1529. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.221176