

УДК 612.1:616-073.432.19

Гаврелюк С. В., Боярчук Е. Д.

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ СВ1 РЕЦЕПТОРОВ КАННАБИНОИДОВ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ СИМПАТИКОТОНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко

(г. Старобельск, Луганская обл.)

doctsvit@gmail.com

Данная работа является фрагментом общей темы кафедры анатомии, физиологии человека и животных Луганского национального университета имени Тараса Шевченко «Механизмы адаптации организма при влиянии эндогенных и экзогенных факторов среды» под номером государственной регистрации темы 019800026641.

Вступление. Вегетативная нервная система имеет решающее значение в регуляции периферического сопротивления и артериального давления. Активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС) обратно пропорциональна функции эндотелия. Увеличение активности СНС, по сравнению с парасимпатическим отделом уменьшает вазодилатацию в состоянии покоя и при стимуляции сосудорасширяющими медиаторами [7,14]. При этом СНС играет центральную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, а эндотелий играет ключевую роль в местной регуляции периферического сосудистого тонуса и структуры стенки сосудов [14].

После открытия в начале 90-х годов XX века существования эндоканнабиноидной системы была выяснена ее роль в регуляции многих физиологических и патофизиологических процессов в организме человека [18], в том числе ее участие в механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы [4,6,10]. Так активация СВ1 рецепторов каннабиноидов вызывает расширение сосудов, снижает артериальное давление и уменьшает периферическое сопротивление, при этом эффект проявляется даже при удалении эндотелия [5,13,17].

Было установлено, что СВ1 также как и адreno-рецепторы относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками, активация которых влечет за собой ингибирование аденилатциклазы и изменение проницаемости ионных каналов [1], кроме того СВ1-рецепторы на периферических симпатических волокнах ингибируют высвобождение норэпинефрина из нервных окончаний [2]. Мишенями каннабиноидов в сосуде, являются эндотелиальные и гладкомышечные клетки и периваскулярные нервные волокна [8,15]. Большое разнообразие клеток-мишеней и механизмов, с помощью которых каннабиноиды могут воздействовать на систему кровообращения проявляется как симпатингибированием, так и не симпатически опосредованными реакциями сосудов [12]. Недавнее исследование показало, что фитоканнабиноид каннабигерол является мощным агонистом α_2 -адreno-рецепторов [3].

Однако до сих пор мало исследований посвященных потенциальным взаимодействиям эндоканнабиноидной системы с адreno-рецепторами.

Целью настоящего исследования было оценить изменения ультразвуковых характеристик гемодинамики и функции эндотелия брюшной аорты на модели блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов при длительной симпатикотонии с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС.

Объект и методы исследования. Данное исследование было проведено у 40 стодневных самцов лабораторных крыс линии Wistar массой 180-200 г.

В качестве модели симпатикотонии была выбрана симпатикотония с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС, что достигалось введением α - и β -адrenomиметика адреналина тартрата, действие которого совпадает с эффектом возбуждения симпатических нервных волокон. Блокада СВ1 рецепторов каннабиноидов достигалась введением селективного антагониста СВ1 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 подкожно вводили 0,3 мл 0,9% раствора NaCl, II группа – крысы, которым ежедневно подкожно вводили адреналина тартрат из расчета 0,05 мг·кг⁻¹, III группа – животные, которым ежедневно per os вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ и IV группа – животные, которым ежедневно вводили: per os раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ и подкожно адреналина тартрат из расчета 0,05 мг·кг⁻¹. Длительность эксперимента составила 10 дней. Животных на 10-е сутки выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии наркоза (калипсол из расчета 16 мг·кг⁻¹ массы животного внутривенно).

Перед началом и на 10-й день эксперимента проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшного отдела аорты, используя стационарный сканер «Xario» (Toshiba, Япония) с широкополосным линейным датчиком с рабочей апертурой 40 мм и часто-

той 5-12 МГц. В В-режиме проводили количественную оценку внутрисосудного 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 (V_{ps}), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), 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 V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока, V_{ed} – 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 биоэтике (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 исследований и их обсуждение.

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

На 10-й день эксперимента ультразвуковым исследованием брюшного отдела аорты у животных II, III и IV групп было выявлено достоверное уменьшение внутрисосудного диаметра исследуемого сосуда. Комплекс интима-медиа имел тенденцию к утолщению, наиболее выраженную у животных

II группы. Кроме того во всех опытных группах отмечалось достоверное снижение значений V_{ps} и V_m в сравнении с данными I группы. У животных II группы отмечалось достоверное повышение V_{ed}, в то время как в III и IV группах значения этого показателя имели лишь тенденцию к увеличению. Значения индексов, характеризующих периферическое сопротивление стенки сосуда были достоверно снижены во всех опытных группах по сравнению с группой контроля (**табл.**).

Данные **таблицы** свидетельствуют, что после болюсного введения ацетилхолина хлорида у животных II и III групп была выявлена выраженная вазоконстрикция брюшной аорты (KD < 0%), в то время как у животных I и IV групп отмечалась дилатация сосуда в пределах нормы (KD > 10%). При оценке количественных характеристик кровотока у животных I, II и III групп выявлялось снижение показателей V_{ps}, в то время как у крыс IV группы значения этого показателя достоверно увеличивались. Кроме того, оценка ЭЗД выявила достоверное снижение V_{ed} и V_m во II и III группах животных, в то время как в I и IV группах значения этих показателей увеличивались. Значения индексов, характеризующих периферическое сопротивление стенки сосуда имели тенденцию к повышению во всех опытных группах, а в группе контроля эти индексы достоверно снижались (**табл.**).

Оценка ЭНЗД брюшной аорты выявила дилатацию исследуемого сосуда у животных всех групп, однако у крыс III группы увеличение внутрисосудного диаметра было недостаточным (KD < 10%).

При оценке значений количественных характеристик кровотока выяснилось, что после введения нитроглицерина у животных II, III и IV групп отмечалось снижение всех скоростных показателей. А у животных группы контроля на фоне снижения V_{ps} и V_m была выявлена тенденция к повышению V_{ed}. Кроме того, у животных I группы отмечалось достоверное снижение индексов, характеризующих периферическое сопротивление в сосуде, в то время как у животных II и IV групп имелась тенденция к их повышению, а у животных III группы значения этих показателей по сравнению с исходными данными не изменялись (**табл.**).

Таким образом, в результате проведенного эксперимента было установлено, что длительная симпатикотония и длительная блокада СВ1 рецепторов каннабиноидов у стодневных самцов крыс линии Вистар вызывает сопоставимое уменьшение внутрисосудного диаметра брюшной аорты, эндотелиальную дисфункцию и нарушение гемодинамики. При этом на фоне длительной симпатикотонии сохраняется нормальная чувствительность сосудистой стенки и реакция дилатацией на введение нитроглицерина, а при блокаде СВ1 рецепторов каннабиноидов введением римонабанта она утрачивается. Сочетание длительной симпатикотонии с блокадой СВ1 сохраняет нормальную функцию эндотелия, но вызывает выраженное нарушение гемодинамики и уменьшение внутрисосудного диаметра сосуда.

Показатели гемодинамики в брюшной аорте крыс на 10-й день эксперимента при эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации (ультразвуковое исследование)

№ 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±	0,28±	159,42,1	11,4±	59,6±	0,93±	15,0±	-
	ЭЗД	1,83±	-	135,8±	21,5±	60,4±	0,84±	6,4±	21,2±
	ЭНЗД	1,85±	-	93,8±	12,4±	38,0±	0,87±	7,8±	22,3±
II группа	Исходные	1,2±	0,4±	82,116,8*	16,2±	37,8±	0,79±	5,6±	-
	ЭЗД	1,1±	-	79,6±	7,1±	28,2±	0,87±	10,3±	-10,8±
	ЭНЗД	1,5±	-	58,7±	10,9±	27,5±	0,84±	5,4±	20,0±
III группа	Исходные	1,3±	0,3±	81,0±	14,2±	36,5±	0,83±	5,7±	-
	ЭЗД	1,1±	-	48,9±	7,9±	21,5±	0,85±	6,3±	-10,3±
	ЭНЗД	1,4±	-	39,9±	7,7±	18,41,5* **	0,82±	5,2±	9,0±
IV группа	Исходные	0,93±	0,3±	64,4±	13,1±	30,2±	0,8±	4,9±	-
	ЭЗД	1,1±	-	83,0±	14,5±	36,9±	0,830,01	5,8±	12,5±
	ЭНЗД	1,2±	-	56,5±	10,9±	26,1±	0,81±	5,2±	26,2±

Примечания: Примечания: ЭЗД – эндотелийзависимая дилатация; ЭНЗД – эндотелийнезависимая дилатация; D – внутрисосудистый 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 систолидиастолическое отношение; * – достоверно (p<0,05) в сравнении с данными в контрольной группе; ** – достоверно (p<0,05) в сравнении с исходными данными.

Недавние исследования показывают, что применение антагонистов СВ1 рецепторов каннабиноидов не всегда ограничивается непосредственным воздействием на сосуды, а может оказывать влияние на эффект ангиотропных средств [11,13]. Кроме того, есть основания полагать, что сосудистая активность рецепторов каннабиноидов, как и эндоканнабиноидной системы в целом, меняется в зависимости от условий поддержания гомеостаза при развитии патологического процесса [9,16].

Выводы

1. Длительная симпатикотония в физиологических условиях вызывает у стодневных крыс нарушения гемодинамики, развитие эндотелиальной дисфункции и ремоделирование брюшной аорты по констриктивному типу с повышением жесткости сосудистой стенки и сохранением ЭНЗД.

2. Длительная блокада СВ1 рецепторов каннабиноидов в физиологических условиях вызывает у

стодневных крыс грубые нарушения гемодинамики, развитие эндотелиальной дисфункции и ремоделирование брюшной аорты по констриктивному типу с повышением жесткости стенки сосуда и нарушением ЭНЗД.

3. При блокаде СВ1 рецепторов каннабиноидов на фоне длительной симпатикотонии функция эндотелия и нормальная реакция сосудистой стенки на ионы азота сохраняются, однако наблюдаются нарушения гемодинамики и ремоделирование брюшной аорты по констриктивному типу с увеличением жесткости сосудистой стенки.

Перспективы дальнейших исследований.

Для понимания механизмов развития дисфункции эндотелия при сочетании вегетативных нарушений с блокадой СВ1 рецепторов каннабиноидов необходимо проведение дополнительных исследований.

Литература

1. Молчанова А.Ю. Эндоканнабиноидная система: физиология, патофизиология, терапевтический потенциал / А.Ю. Молчанова; под ред. В.С. Улащука. – Минск: Белорусская наука, 2015. – 211 с.
 2. Benyo Z. Endocannabinoids in cerebrovascular regulation / Z. Benyo, E. Ruisanchez, M. Leszl-Ishiguro, P. Sandor, P. Pacher // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology Published. — 2016. – № 7 (310). – P. 785-801.

3. Cascio M.G. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist / M.G. Cascio, L.A. Gauson, L.A. Stevenson, R.A. Ross, R.G. Pertwee // *Br J Pharmacol.* – 2010. – №159. – P. 129-141.
4. Gyombolai P. Regulation of endocannabinoid release by G proteins. A paracrine mechanism of G protein-coupled receptor action / P. Gyombolai, D. Pap, G. Turu, K.J. Catt, G. Bagdy [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – № 353 – P. 29-36.
5. Ho W.S. Acute hypertension reveals depressor and vasodilator effects of cannabinoids in conscious rats / W.S. Ho, S.M. Gardiner // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – № 156. – P. 94-104.
6. Kunos G. Should peripheral CB (1) cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? / G. Kunos, D. Osei-Hyiaman, S. Bótkai, K.A. Sharkey, A. Makriyannis // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2009. – № 30. – P. 1-7.
7. Lambert E. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults / E. Lambert, C.I. Sari, T. Dawood, J. Nguyen, M. McGrane [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – № 56 (3). – P. 351-358.
8. Lipez-Miranda V. Vasorelaxation caused by cannabinoids. Mechanisms in different vascular beds / V. Lipez-Miranda, E. Herradon, M.I. Martin // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2008. – № 6. – P. 335-346.
9. Lobato N.S. Duced endothelium-dependent relaxation to anandamide in mesenteric arteries from young obese Zucker rats / N.S. Lobato, F.P. Figueira, R. Prakash, F.R. Giachini, A. Ergul [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8. – P. 63449.
10. Malinowska B. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? / B. Malinowska, M. Baranowska-Kuczeko, E. Schlicker // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – № 165. – P. 2073-2088.
11. Rademacher D.J. U-46619 but not serotonin increases endocannabinoid content in middle cerebral artery: evidence for functional relevance / D.J. Rademacher, S. Patel, W.S. Ho, A.M. Savoie, N.J. Rusch [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005. – № 288. – P. 2694-2701.
12. Randall M.D. The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids / M.D. Randall, D.A. Kendall, S. O'Sullivan // *Br J Pharmacol.* – 2004. – № 142. – P. 20-26.
13. Szekeres M. Angiotensin II induces vascular endocannabinoid release, which attenuates its vasoconstrictor effect via CB1 cannabinoid receptors / M. Szekeres, G.L. Nadasy, G. Turu, E. Soltesz-Katona, Z.E. Toth [et al.] // *J Biol Chem.* – 2012. – № 287 (37). – P. 31540-31550.
14. Sverrisdottir Y.B. Muscle Sympathetic Nerve Activity Is Related to a Surrogate Marker of Endothelial Function in Healthy Individuals / Y.B. Sverrisdottir, L.M. Jansson, U. Hdgg, L-M. Gan // *PLOS ONE.* – 2010. – № 5 (2). – P. 9257.
15. Tiyerili V. CB1 receptor inhibition leads to decreased vascular AT1 receptor expression, inhibition of oxidative stress and improved endothelial function / V. Tiyerili, S. Zimmer, S. Jung, K. Wassmann, C.P. Naehle [et al.] // *Basic Res Cardiol.* – 2010. – № 105 (4). – P. 465-477.
16. Wheal A.J. Effects of chronic nitric oxide synthase inhibition on the cardiovascular responses to cannabinoids in vivo and in vitro / A.J. Wheal, T. Bennett, M.D. Randall, S.M. Gardiner // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – № 150. – P. 662-671.
17. Wheal A.J. Effects of hypertension on vasorelaxation to endocannabinoids in vitro / A.J. Wheal, M.D. Randall // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – № 603. – P. 79-85.
18. Zakrzeska A. Cannabinoids and haemostasis / A. Zakrzeska, T. Gredzinski, W. Kisiel, E. Chabielska // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* – 2016. – № 70 (0). – P. 760-774.

УДК 612.1:616-073.432.19

ВПЛИВ БЛОКАДИ СВ1 РЕЦЕПТОРІВ КАНАБІНОЇДІВ НА ПАРАМЕТРИ ГЕМОДИНАМІКИ І ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ТРИВАЛІЙ СИМПАТИКОТОНІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Гаврелюк С. В., Боярчук О. Д.

Резюме. У роботі розглядаються актуальні питання вивчення механізмів адаптації серцево-судинної системи до дії блокади рецепторів канабіноїдів на тлі тривалої симпатикотонії. Дослідження виконані на чотирьох порівняльних групах стодобових щурів, які обстежувалися методом ультразвукового сканування протягом десятидобового терміну експерименту. Було виявлено, що тривала симпатикотонія і тривала блокада СВ1 рецепторів канабіноїдів у стодобових самців щурів лінії Вістар викликає порівнянне зменшення внутрішньопроектного діаметра черевної аорти, ендотеліальну дисфункцію і порушення гемодинаміки. Нормальна чутливість судинної стінки і реакція дилатацією на введення нітрогліцерину зберігається на тлі тривалої симпатикотонії, викликаній введенням адреналіну тартрату, і втрачається при блокаді СВ1 рецепторів канабіноїдів введенням римонабанту. Поєднання тривалої симпатикотонії з блокадою СВ1 зберігає нормальну функцію ендотелію, але викликає виражене порушення гемодинаміки і зменшення внутрішньопроектного діаметра судини.

Ключові слова: рецептори канабіноїдів, дисфункція ендотелію, черевна аорта, параметри гемодинаміки.

УДК 612.1:616-073.432.19

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ СВ1 РЕЦЕПТОРОВ КАННАБИНОИДОВ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ СИМПАТИКОТОНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Гаврелюк С. В., Боярчук Е. Д.

Резюме. В работе рассматриваются актуальные вопросы изучения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к воздействию блокады рецепторов каннабиноидов на фоне длительной симпатикотонии. Исследования выполнены на четырех сопоставимых группах стодневных крыс, которые обследовались методом ультразвукового сканирования на протяжении десятидневного срока эксперимента. Было выявлено, что длительная симпатикотония и длительная блокада СВ1 рецепторов каннабиноидов у стодневных самцов крыс линии Вистар вызывает сопоставимое уменьшение внутрисосудистого диаметра брюшной

аорты, эндотелиальную дисфункцию и нарушение гемодинамики. Нормальная чувствительность сосудистой стенки и реакция дилатацией на введение нитроглицерина сохраняется на фоне длительной симпатикотонии, вызванной введением адреналина тартрата, и утрачивается при блокаде CB1 рецепторов каннабиноидов введением римонабанта. Сочетание длительной симпатикотонии с блокадой CB1 сохраняет нормальную функцию эндотелия, но вызывает выраженное нарушение гемодинамики и уменьшение внутрисосудистого диаметра сосуда.

Ключевые слова: рецепторы каннабиноидов, дисфункция эндотелия, брюшная аорта, параметры гемодинамики.

UDC 612.1:616-073.432.19

EFFECT OF BLOCKADE OF CB1 RECEPTORS OF CANNABINOIDS ON HEMODYNAMIC PARAMETERS AND ENDOTHELIAL FUNCTION WITH PROLONGED SYMPATHICOTONIA IN THE EXPERIMENT

Gavreliuk S. V., Boiarchuk O. D.

Abstract. In the paper, topical issues of studying the mechanisms of adaptation of the cardiovascular system to the effects of blockade of cannabinoid receptors on the background of prolonged sympathicotonia are considered.

The purpose of this study was to evaluate changes in ultrasonic characteristics of hemodynamics and endothelial function of the abdominal aorta on the CB1 blockade model of cannabinoid receptors in conditions of prolonged sympathicotonia with an increase in the activity of the sympathetic department of the VNS and the normal tone of the parasympathetic department of the ANS in experimental animals.

The studies were performed on four comparable groups of hundred-day 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 that experienced sympathicotonia, caused by the introduction of α - and β -adrenomimetics of adrenaline tartrate; The third — animals that were subjected to blockade CB1 cannabinoid receptors, the introduction of a selective antagonist CB1 with a central and peripheral action — rimonabant hydrochloride; The fourth group consisted of animals that experienced blockade of CB1 receptors of cannabinoids against sympathicotonia.

During ultrasound in the B-mode, the intraluminal diameter of the vessel, the thickness of the intima-media complex, endothelium-dependent and endothelium-independent dilation were quantified. In the regime of pulsed wave Dopplerography, the quantitative characteristics of the blood flow were investigated: peak systolic blood flow velocity, maximum terminal diastolic blood flow velocity, resistance index and systolodiastolic ratio. The average blood flow velocity was calculated by the formula. Changes in the diameter of the vessel were estimated as a percentage of the initial value.

Endothelium-dependent and endothelium-independent dilation was assessed as a change in the diameter of the abdominal aorta after bolus administration of the dilatation mediators to the femoral vein, respectively: acetylcholine chloride (at the rate of $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ animal weight) and nitroglycerin (based on $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ mass of the animal).

According to the results of the variational analysis of hemodynamic parameters, some features of the restructuring of the vascular wall response are revealed depending on the blockade of the cannabinoid receptors and the accompanying with prolonged sympathicotonia.

In particular, prolonged sympathicotonia and prolonged blockade of CB1 receptors of cannabinoids in one hundred male Wistar rats cause a comparable decrease in intraluminal diameter of the abdominal aorta, endothelial dysfunction and hemodynamic disturbances. The normal sensitivity of the vascular wall and the dilatation reaction to the introduction of nitroglycerin persists amid prolonged sympathicotonia caused by the administration of epinephrine tartrate and is lost by blockade of CB1 receptors of cannabinoids by the administration of rimonabant. The combination of prolonged sympathicotonia with CB1 blockade preserves the normal function of the endothelium, but causes a marked violation of hemodynamics and a decrease in the intraluminal diameter of the vessel.

To understand the mechanisms of development of endothelial dysfunction in combination of autonomic disorders with blockade of CB1 receptors of cannabinoids, additional studies are needed.

Keywords: cannabinoid receptors, endothelial dysfunction, abdominal aorta, parameters of hemodynamics.

Рецензент — проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 15.03.2017 року