

А.В.Крылатов*, **Р.В.Ужаченко***, **Л.Н.Маслов***, **Д.С.Угдыжекова****, **Н.А.Бернацкая****,
Р.Г.Пертви⁺, **Дж.Б.Стефано⁺⁺**, **А.Макриянис^{***}**

**О СПОСОБНОСТИ АНАНДАМИДА ПОВЫШАТЬ УСТОЙЧИВОСТЬ СЕРДЦА К
АРИТМОГЕННОМУ ДЕЙСТВИЮ КОРОНАРООККЛЮЗИИ И РЕПЕРФУЗИИ ЧЕРЕЗ
АКТИВАЦИЮ СВ2-РЕЦЕПТОРОВ**

НИИ кардиологии Томского Научного Центра СО РАМН, **Томский Гос. Педагогический Университет, г.Томск, Россия; ⁺Абердинский Университет, Абердин, Великобритания; ⁺⁺Отдел хирургии, Гос. Университет Нью-Йорка, Нью-Йорк, США; ^{*}Коннектикутский Университет, Сторс (Storrs), США*

Выявлен антиаритмический эффект эндогенного агониста каннабиноидных рецепторов анандамида в условиях коронароокклюзии и реперфузии.

Ключевые слова: каннабиноиды, анандамид, аритмии

It has been found antiarrhythmic effect of endogenous cannabinoid receptor agonist anandamide at coronary artery occlusion and reperfusion

Key words: cannabinoids, anandamide, arrhythmias

Одной из наиболее важных проблем кардиологии является защита сердца от аритмий, в связи с чем поиск новых антиаритмических препаратов не теряет своей актуальности. Нередко препараты, синтезированные с целью лечения заболеваний, далеких от сердечно-сосудистой патологии, в дальнейшем находили свое применение в терапии аритмий. Так, оказалось, что местный анестетик лидокаин обладает выраженным антиаритмическим действием [1]. Определенный интерес в этом

отношении представляют и агонисты каннабиноидных (СВ) рецепторов, поскольку они обладают высокой кардиоваскулярной активностью [3, 22] и способны модулировать состояние вегетативной нервной системы, которая, как известно, во многом определяет электрическую стабильность сердца [1, 12]. Кроме того, каннабиноиды снижают активность аденилатциклазы кардиомиоцитов [11], уменьшая тем самым синтез цАМФ, играющего важную роль в аритмогенезе [12].

© А.В.Крылатов, Р.В.Ужаченко, Л.Н.Маслов, Д.С.Угдыжекова, Н.А.Бернацкая, Р.Г.Пертви, Дж.Б.Стефано, А.Макриянис

Недавно было обнаружено, что эндогенный агонист СВ-рецепторов арахидонилэтаноламид (анандамид) ингибирует потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы L-типа в гладких мышцах артерий [10]. Логично предположить, что, если подобное угнетение медленного Ca^{2+} -тока имеет место и в кардиомиоцитах, оно может способствовать уменьшению Ca^{2+} -перегрузки клеток сердца, которая во многом определяет вероятность возникновения ишемических и реперфузионных аритмий [4]. В таком случае, анандамид должен оказывать антиаритмический эффект в условиях моделирования коронароокклюзии и последующего восстановления коронарного кровотока. Немаловажную роль в патогенезе ишемических и реперфузионных нарушений сердечного ритма играет гиперактивация симпатoadренальной системы [12].

В этой связи следует упомянуть, что ранее нами был обнаружен антиаритмический эффект селективного агониста СВ-рецепторов HU-210 на модели адреналиновых аритмий у крыс [2]. Кроме того, известно, что СВ-рецепторы сопряжены с аденилатциклазой [19]. В экспериментах, выполненных на изолированных эндотелиоцитах, было показано, что анандамид усиливает синтез NO [9]. Одним из соавторов данной статьи было установлено, что СВ-рецептор-опосредованная активация синтеза оксида азота ведет к ингибированию аденилатциклазы [20], играющей, как уже говорилось, важную роль в генезе желудочковых аритмий [12]. В то же время, существуют данные о том, что NO является эндогенным антифибрилляторным фактором [15].

Все вышеизложенные факты позволяют предполагать, что арахидонилэтаноламид может повышать толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Вместе с тем, роль эндоканнабиноидов в регуляции устойчивости сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии оставалась неизученной.

Цель работы: выяснить роль анандамида в регуляции толерантности сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии, а также выяснить значение NO-синтазы в реализации этого эффекта.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г наркотизированных хлоралозой (100 мг/кг внутрибрюшинно) и кетамин (5 мг/кг внутрибрюшинно). Острую ишемию миокарда (10 мин) моделировали посредством перевязки левой коронарной артерии с последующим восстановлением коронарного кровотока (реперфузия 10 мин) [18]. В течение всего эксперимента крысы находились на искусственной вентиляции комнатным воздухом, которую осуществляли при помощи аппарата РО-2 (Россия). Во время ишемии и реперфузии проводилась запись ЭКГ в первом грудном отведении с помощью усилителя биопотенциалов (УБФ4-03, Россия) и компьютера IBM 486 с использованием оригинального пакета прикладных программ. При анализе ЭКГ подсчитывали процент животных без нарушений ритма (БЖА), с множественными желудочковыми экстрасистолами (МЖЭ), с эпизо-

дами желудочковой тахикардии (ЖТ) и желудочковой фибрилляции (ЖФ). Интервал Q-T_c, скорректированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывали согласно рекомендациям A. Van de Water и соавт. [21].

В настоящей работе использовали эндогенный агонист СВ1 и СВ2-рецепторов анандамид (арахидонилэтаноламид) в дозе 10 мг/кг [7], селективный антагонист СВ1-рецепторов SR141716A (N-[piperidin-1-yl]-1-[1,2-dichlorophenyl]-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamid HCl) [13] и селективный антагонист СВ2-рецепторов SR144528 (N-(1S)-endo-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]hepta-2-yl]-5-(4-chloro-3-methylphenyl)-1-(4-methylbenzyl)-pyrazole-3-carboxamide) [5]. Блокаду синтеза NO осуществляли с помощью ингибитора NO-синтазы L-NAME (N^G-nitro-L-arginine methyl ester) в дозе 50 мг/кг [6]. Антагонисты каннабиноидных рецепторов были синтезированы др. V.Parker из Research Triangle Institute (Research Triangle Park, США), анандамид в лаборатории проф. A.Makriyannis (University of Connecticut, Storrs, США).

Блокатор NO-синтазы L-NAME был закуплен в компании RBI (Natick, США), хлоралоза – в компании Sigma Chem. Co (St. Louis, США), кетамин – в Московском эндокринном заводе. Все лиганды каннабиноидных рецепторов растворяли ex tempore в смеси: этанол : Cremaphore EL : 0,9% раствор NaCl в соотношении 1:1:18. Анандамид вводили внутривенно за 10 мин до коронароокклюзии. SR141716A (3мг/кг), SR144528 (1мг/кг) и L-NAME – в бедренную вену за 25 мин до ишемии. В отношении используемых доз лигандов СВ-рецепторов, способа их растворения и тактики введения, мы руководствовались данными литературы о кардиоваскулярной и антиноцицептивной активности этих препаратов [5, 13, 14]. В качестве контроля служила группа животных, которым перед коронароокклюзией внутривенно вводили растворитель, состоящий из смеси этанол : Cremaphore EL : 0,9% раствор NaCl в соотношении 1:1:18. Полученные результаты обрабатывали статистически, используя метод χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из табл. 1, окклюзия левой коронарной артерии вызывала появление множественных желудочковых экстрасистол у 76% крыс контрольной группы. В этом случае тяжелые аритмии (ЖТ и ЖФ) выявлялись у 47% особей. Последующее восстановление коронарного кровотока оказывало еще более выраженный аритмогенный эффект. Так, реперфузионная желудочковая тахикардия и фибрилляция были зарегистрированы, соответственно, у 59% и 32% животных контрольной группы. У большинства особей ЖТ и ЖФ носили кратковременный, обратимый характер и заканчивались восстановлением нормального синусового ритма или переходом в менее тяжелую форму аритмий – желудочковую экстрасистолию.

В первые 5 мин после внутривенного введения анандамида интактным крысам было отмечено снижение ЧСС на 10% по сравнению с исходным показателем (табл. 2). Брадикардия сопровождалась удлинением интервала P-Q на 20% (табл. 2). Уже к 10 мин после

Таблица 1.

Влияние внутривенного введения лигандов СВ-рецепторов и L-NAME на частоту возникновения ишемических и реперфузионных аритмий у крыс.

	Ишемия 10 мин			Реперфузия 10 мин		
	БЖА	МЖЭ	ЖТ	БЖА	МЖЭ	ЖТ
Контроль (n=17)	3 (18%)	13 (76%)	8 (47%)	3 (18%)	14 (82%)	10 (59%)
SR141716A (3 мг/кг) (n=14)	2 (14%)	12 (86%)	8 (57%)	2 (14%)	12 (86%)	11 (79%)
SR144528 (1 мг/кг) (n=14)	2 (14%)	11 (79%)	7 (50%)	2 (14%)	12 (86%)	10 (71%)
Анандамид (10мг/кг) + SR141716A (n=14)	** 10 (71%)	** 4 (29%)	3 (21%)	* 11 (79%)	* 3 (21%)	*** 2 (14%)
Анадамид + SR144528 (n=14)	4 (29%)	9 (64%)	7 (50%)	3 (21%)	10 (71%)	9 (64%)
L-NAME (50 мг/кг) (n=14)	4 (29%)	10 (71%)	6 (43%)	3 (21%)	11 (79%)	9 (64%)
Анандамид + L-NAME (n=13)	** 10(77%)	** 2(15%)	*** 0	* 2(15%)	* 0	** 0

Примечания: * $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,025$ достоверность различий между контрольной группой (введение растворителя) и группами животных, которым предварительно вводили препараты (критерий χ^2) Использованы следующие сокращения: ЖА – желудочковые аритмии, БЖА – без желудочковых аритмий, МЖЭ – множественные желудочковые экстрасистолы, ЖТ – желудочковая тахикардия. Ананамид вводили за 10 мин до коронароокклюзии. Антагонисты СВ-рецепторов и L-NAME вводили за 25мин до коронароокклюзии. n – количество животных в группе. В скобках указан процент животных с аритмиями от общего количества особей в группе или процент крыс устойчивых к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии.

инъекции эндоканнабиноида эти параметры не отличались от контрольных значений.

Подобное удлинение интервала P-Q свидетельствует о замедлении атриовентрикулярного проведения и может быть результатом повышения тонической активности n.vagus [17]. В пользу подобного предположения говорит и появление брадикардии, которая также характерна для ваготонии [17]. Однако после инъекции арахидонилэтаноламида нам не удалось обнаружить типичного для вагусной брадикардии укорочения интервала Q-T_c [17]. В связи с этим, более вероятной причиной замедления атриовентрикулярного проведения, на наш взгляд, является блокада анандамидом кальциевых кана-

Таблица 2.

Влияние внутривенного введения анандамида (10 мг/кг) на параметры ЭКГ.

	До введения анандамида	Через 5 мин после введения анандамида	Через 10 мин после введения анандамида
ЧСС	357±7,55	323±6,78**	353±11,17
P-R	47,83±1,96	55,96±2,16*	47,42±2,59
QRS	22,33±0,68	21,75±0,53	20,72±0,77
Q-T	38,5±1,28	37,95±0,53	35,61±1,0
Q-T _c	110,76±1,25	108,73±1,19	107,77±0,95
P-Q	34,9±1,84	42,39±2,06*	37,16±2,75

где * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ достоверность различий относительно исходных значений (до введения препарата).

лов L-типа. В пользу подобной точки зрения свидетельствуют данные о том, что антагонисты кальция, подобно эндоканнабиноиду, пролонгируют интервал P-Q и вызывают брадикардию [16]. Кроме того, существуют литературные данные о том, что арахидонилэтаноламид ингибирует Ca²⁺-каналы L-типа в гладких мышцах артерий [10].

Было установлено, что анандамид не только изменяет электрофизиологические процессы в миокарде, но и увеличивает устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии (рис. 1) и реперфузии (рис. 2). Так, предварительное введение данного каннабиноида приводило к достоверному снижению частоты возникновения МЖЭ и ЖТ, соответственно, до 21% и 7% и увеличению процента животных, у которых отсутствуют желудочковые нарушения ритма сердца во время коронароокклюзии в 4 раза. Аналогичная картина наблюдалась и после восстановления коронарного кровотока. В этом случае 10

крыс из 14 оказались толерантными к аритмогенному действию реперфузии и только у 4 животных наблюдались эпизоды желудочковой тахикардии.

Известно, что арахидонилэтаноламид способен взаимодействовать с СВ1- и СВ2-рецепторами, поэтому мы попытались выяснить вопрос о том, с активацией какого типа каннабиноидных рецепторов связан антиаритмический эффект анандамида. Оказалось, что селективный антагонист СВ1-рецепторов SR141716A не

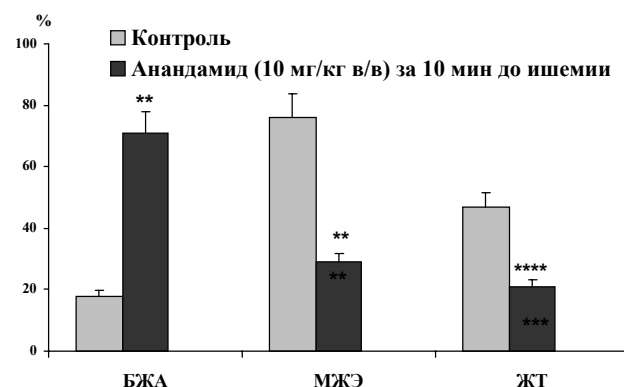


Рис. 1. Влияние в/в введения анандамида на частоту возникновения ишемических аритмий у крыс. Здесь и далее БЖА – без желудочковых аритмий; МЖЭ – множественные желудочковые экстрасистолы; ЖТ – желудочковая тахикардия. * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,025$ (достоверность по отношению к группе контроля).**

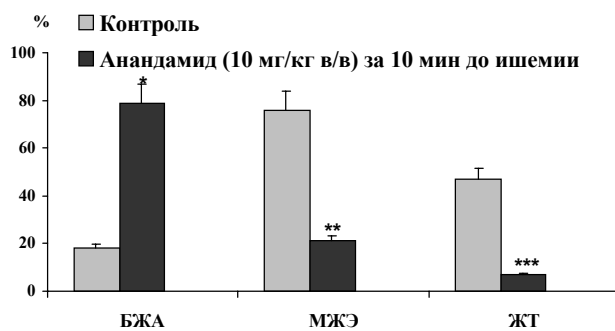


Рис. 2. Влияние в/в введения анандамида на частоту возникновения реперфузионных аритмий у крыс. ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,05$ (достоверность по отношению к группе контроля).

повлиял на антиаритмический эффект эндоканнабиноида как при коронароокклюзии, так и при последующей реперфузии (табл. 1). В то же время, предварительное введение СВ2-антагониста SR144528 полностью устраняло выявленный нами защитный эффект арахидонилэтаноламида (табл. 1). Полученные экспериментальные данные убедительно свидетельствуют в пользу того, что антиаритмический эффект анандамида связан со стимуляцией СВ2-рецепторов.

Инъекция только СВ1-антагониста SR141716А или блокатора СВ2-рецепторов SR144528 без соответствующих агонистов не отражалась на частоте возникновения ишемических и реперфузионных аритмий (табл. 1). Данный факт свидетельствует о том, что эндогенные каннабиноиды не играют существенной роли в генезе нарушений сердечного ритма, возникающих в результате 10-минутной коронароокклюзии и последующей реперфузии миокарда.

Вместе с тем, полученные нами экспериментальные данные говорят о том, что активация СВ2-рецепторов с помощью введения экзогенного каннабиноида способствует увеличению толерантности сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Оставалось выяснить, какие внутриклеточные сигнальные системы могут участвовать в реализации антиаритмического эффекта анандамида. Мы предположили, что на роль подобного посредника может претендовать NO. В пользу подобной точки зрения говорили некоторые литературные данные. Так, известно, что СВ-рецепторы сопряжены с NO-синтазой [19]. Кроме того, было установлено, что арахидонилэтаноламид способен активировать синтез NO в изолированных клетках эндотелия [9]. Более того, существуют данные о том, что оксид азота является эндогенным антифибриллярным фактором [15]. Сопоставив представленные факты, мы предположили, что антиаритмический эффект анандамида может быть результатом активации NO-синтазы.

Однако в наших опытах инъекция ингибитора NO-синтазы L-NAME не устраняла каннабиноидергическое увеличение устойчивости сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии. Следовательно, синтаза оксида азота не участвует в реализации антиаритмического эффекта анандамида.

Каков же в таком случае механизм анандамидопосредованного повышения устойчивости сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии и последующей реперфузии? Мы полагаем, что механизм антиаритмического действия анандамида можно сравнить с эффектом на сердце β -адреноблокаторов. Так, анандамид способен ингибировать Ca^{2+} -каналы L-типа [10], что, как известно, увеличивает электрическую стабильность сердца [16]. Кроме того, арахидонилэтаноламид снижает активность аденилатциклазы [8], что приводит к уменьшению синтеза цАМФ, который, как полагают некоторые исследователи, является эндогенным аритмогенным фактором [12].

Кроме того, существуют данные о том, что исследуемый нами эндоканнабиноид, активируя пресинаптические СВ-рецепторы, расположенные на адренергических нервных терминалях, иннервирующих сердце и сосуды вызывает уменьшение выброса норадреналина из симпатических аксонов [22]. Подобный эффект арахидонилэтаноламида обеспечивает ограничение адренергических влияний на миокард и, соответственно, может увеличивать толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии, которая сопровождается гиперактивацией симпатoadреналовой системы [12]. Все вышесказанное относительно механизма антиаритмического действия эндоканнабиноидов является нашей рабочей гипотезой, которая требует экспериментальной проверки.

ВЫВОДЫ

1. Эндогенный агонист каннабиноидных рецепторов анандамид увеличивает устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии.
2. Антиаритмический эффект арахидонилэтаноламида связан с активацией СВ2-рецепторов.
3. NO-синтаза не играет заметной роли в реализации антиаритмического эффекта анандамида.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (N гранта 01-04-48025) Авторы выражают признательность др. Kevin Gormley (NIDA, США) за предоставленные антагонисты СВ-рецепторов. Исследования проф. Roger Pertwee были поддержаны фондом The Wellcome Trust grant 047980. Авторы выражают признательность за обсуждение полученных данных член-корр. РАН Ю.Б.Лишманову.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий.- М: Оверлей, 1995. 224 с.
2. Угдыжекова Д.С., Маймескулова Л.А., Давыдова Ю.Г. Каннабиноид HU-210 увеличивает устойчивость сердца к аритмогенному действию адреналина и аконитина Вестник аритмологии. 2000; N19. С.68-71.
3. Adams I.B., Martin B.R. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans Addiction. 1996; 91(11): 1585-1614.
4. Alto L.E., Dhalla N.S. Myocardial cation contents during induction of calcium paradox. Amer. J. Physiol. 1979; 237: H203-H210.
5. Bouaboula M., Desnoyer N., Carayon P., et al. G_i protein modulation induced by a selective inverse agonist for the

- peripheral cannabinoid receptor CB2: Implication for intracellular signalization cross-regulation. *Molecular Pharmacol.* 1999; 55: 473-480
6. Champion H.C., Kadowitz P.J. D-[Ala²]endomorphin 2 and endomorphin 2 have nitric oxide-dependent vasodilator activity in rats. *Am.J.Physiol.* 1998; 274: H1690-1697.
 7. Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258: 1946-1949.
 8. Felder C.C., Briley E.M., Axelrod J. et al. Anandamide, an endogenous cannabimimetic eicosanoid, binds to the cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptor-mediated signal transduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 7656-7660.
 9. Fimiani C., Mattocks D., Cavani F., et al. Morphine and anandamide stimulate intracellular calcium transients in human arterial endothelial cell: coupling to nitric oxide release. *Cell.Signal.* 1999; 11(3): 189-193.
 10. Gebremedhin D., Lange A.R., Campbell W.B. et al. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *Am. J. Physiol.* 1999; 276(45): 2085-2093.
 11. Li D.M.F., Ng C.K.M. Effects of D¹- and D⁶-tetrahydrocannabinol on the adenylate cyclase activity in ventricular tissue of the rat heart. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1984; 11 (1): 81-85
 12. Lubbe W.F., Podzuweit T., Opie L.H. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: Implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19(7): 1622-1633
 13. Mansbach R.S., Rovetti C.C., Winston E.N., Lowe J.A. Effects of the cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716A on the behavior of pigeons and rats. *Psychopharmacology* 1996; 124: 315-322
 14. Mechoulam R., Feigenbaum J.J., Lander N. et al. Enantiomeric cannabinoids: Stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia* 1988; 44: 762-764
 15. Pabla R., Curtis M.J. Effects of NO modulation on cardiac arrhythmias in the rat isolated heart. *Circ. Res.* 1995; 77: 984-992.
 16. Rosen M.R. Antiarrhythmic drugs. Mechanisms of antiarrhythmic and proarrhythmic actions. New York. 1995: 393-404.
 17. Rosenshtraukh L., Danilo P., Anyukhovskiy E.P. et al. Mechanisms for vagal modulation of ventricular repolarization and of coronary occlusion-induced lethal arrhythmias in cats. *Circ. Res.* 1994; 75(4): 722-732.
 18. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. TAN-67, a δ₁-opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of G_{i/o} proteins and K_{ATP} channels. *Am.J.Physiol.* 1998; 274: H909-H914.
 19. Stefano G.B., Liu Yu, Goligorsky M.S. Cannabinoid receptors are coupled to nitric oxide release in invertebrate immunocytes, microglia, and human monocytes. *J. Biol. Chem.* 1996; 271(32): 19238-19242.
 20. Stefano G.B., Salzet M., Magazine H.I., Bilfinger T.V. Antagonism of LPS and IFN-γ induction of iNOS in human saphenous vein endothelium by morphine and anandamide by nitric oxide inhibition of adenylate cyclase. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: 813-820.
 21. Van de Water A., Verheyen J., Xhonneux R., Reneman R.S. An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate. *J. Pharmacol. Meth.* 1989; 22: 207-217.
 22. Varga K., Lake K.D., Huangfu D. et al. Mechanism of the hypotensive action of anandamide in anesthetized rats. *Hypertension*, 1996; 28: 682-686

О СПОСОБНОСТИ АНАНДАМИДА ПОВЫШАТЬ УСТОЙЧИВОСТЬ СЕРДЦА К АРИТМОГЕННОМУ
ДЕЙСТВИЮ КОРОНАРООККЛЮЗИИ И РЕПЕРФУЗИИ ЧЕРЕЗ АКТИВАЦИЮ СВ2-РЕЦЕПТОРОВ

А.В.Крылатов, Р.В.Ужаченко, Л.Н.Маслов, Д.С.Угдыжекова, Н.А.Бернацкая, Р.Г.Пертви, Дж.Б.Стефано, А.Макриянис

Показано, что предварительное внутривенное введение эндогенного каннабиноида анандамида (10 мг/кг) приводит к снижению желудочковых аритмий, вызванных коронароокклюзией (10 мин) и последующей реперфузией (10 мин), у крыс, наркотизированных хлоралозой. Антагонист СВ1-рецепторов SR141716A (3 мг/кг) не повлиял на антиаритмическое действие анандамида. В то время как предварительная инъекция СВ2 блокатора SR144528 (1 мг/кг) полностью устраняла антиаритмический эффект анандамида. Предварительное введение блокатора NO-синтазы L-NAME (50 мг/кг) не устраняло антиаритмического действия анандамида. Сами по себе L-NAME, SR141716A и SR144528 были неэффективны в отношении аритмий. Таким образом, мы полагаем, что антиаритмическое действие анандамида опосредуется через стимуляцию СВ2-рецепторов, но не через активацию NO-синтазы.

ANANDAMIDE INCREASES HEART RESISTANCE TO THE ARRHYTHMOGENIC ACTION OF CORONARY
ARTERY OCCLUSION AND REPERFUSION VIA CB2 RECEPTOR ACTIVATION

A.V.Krylatov, R.V.Uzhachenko, L.N.Maslov, D.S.Ugdyzhkova, N.A.Bernathkaya, R. Pertwee, G.B.Stefano, A.Makriyannis

It has been shown that prior intravenous administration of the endogenous cannabinoid anandamide (10 mg/kg) decreases the incidence of ventricular arrhythmias during coronary artery occlusion (10 min) and reperfusion (10 min) in chloralose anaesthetized rats. Pretreatment with the CB1 receptor antagonist, SR141716A (3 mg/kg) did no effect antiarrhythmic action of anandamide. On the contrary, prior injection of the CB2 receptor antagonist, SR144528(1 mg/kg), completely abolished antiarrhythmic effect of anandamide. Pretreatment with the NO-synthase inhibitor, L-NAME (50 mg/kg), had no effect on the antiarrhythmias action of anandamide. The L-NAME, SR141716A and SR144528 had no effect on the arrhythmias itself. We therefore surmise that the antiarrhythmic action of anandamide is mediated by the CB2 receptor stimulation but not via NO-synthase activation.