

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.В.Ужаченко\*, А.В.Крылатов\*\*, Л.Н.Маслов\*, Ю.К.Подоксенов\*, Н.А.Бернацкая\*\*,  
А.Макрияннис\*\*\*, Р.Мехоулам<sup>+</sup>, Р.Г.Пертви<sup>++</sup>, Дж.Б.Стефано<sup>+++</sup>

### ЗНАЧЕНИЕ КАННАБИНОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫХ K<sup>+</sup>-КАНАЛОВ В РЕАЛИЗАЦИИ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ R-(+)-МЕТАНАНДАМИДА

\*НИИ Кардиологии ТНЦ СО РАМН, 634050 Томск; \*\*Томский гос. педагогический университет; Томск;  
\*\*\* Университет Коннектикута, Storrs (Storrs), США; +Иерусалимский университет, Иерусалим, Израиль;  
++Абердинский Университет, Абердин, Великобритания; +++Нейрологический исследовательский институт, SUNY, Олд Уестбери, Нью-Йорк, США

*Обнаружен антиаритмический эффект каннабиноида R-(+)-метанандамида в условиях коронароокклюзии, реперфузии миокарда in vivo и на модели CsCl-индуцируемых аритмий*

**Ключевые слова:** аритмии, миокард, ишемия, реперфузия, каннабиноиды, метанандамид

*It has been found antiarrhythmic effect of cannabinoid R-(+)-methanandamide at coronary artery occlusion, myocardial reperfusion in vivo and on the model of CsCl-induced arrhythmias*

**Key words:** arrhythmias, myocardium, ischemia, reperfusion, cannabinoids, methanandamide

В настоящее время, фармакотерапия желудочковых аритмий является одной из наиболее актуальных проблем клинической кардиологии. Значение этой проблемы трудно переоценить, поскольку желудочковая фибрилляция у человека носит обычно необратимый характер и может завершиться летально даже при выполнении реанимационных мероприятий [3, 4]. При острой ишемии и постишемической реперфузии миокарда нарушения желудочкового ритма приобретают особую роль. Вместе с тем, использование известных антиаритмических препаратов не всегда является эффективным, а порой и сами по себе антиаритмики могут провоцировать появление желудочковых аритмий. Так, препараты III класса (N-ацетилпрокаидамид, D-сotalол, хинидин), замедляющие реполяризацию миокарда, способствуют, в ряде случаев, развитию ранних постдеполяризации и триггерной активности миокарда, лежащих в основе возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de points) и даже фибрилляции желудочков [6].

Следует отметить, что аритмогенное действие препаратов III класса в экспериментальных условиях можно моделировать при помощи цезия - блокатора потенциалзависимых K<sup>+</sup>-каналов, пролонгирующего реполяризацию кардиомиоцитов и индуцирующего ранние постдеполяризации и триггерную активность миокарда [6, 9, 15, 16]. Поэтому можно полагать, что модель CsCl-индуцированных аритмий может быть успешно использована для оценки собственной аритмогенной активности фармакологических агентов.

В последние годы, было показано, что каннабиноиды – биологически активные вещества, выделенные первоначально из конопли *Cannabis sativa* [12], а затем обнаруженные в организме млекопитающих [11], обладают выраженным противоаритмическим действием на модели желудочковых аритмий, индуцированных адреналином и аконитином [5]. Кроме того, анандамид (эндогенный агонист каннабиноидных (CB) рецепторов) повышает толерантность миокарда к аритмогенному действию транзиторной ишемии и последующей реперфу-

зии [2]. Вместе с тем, оставалось неясным, будет ли обладать подобным эффектом энзиморезистентный синтетический аналог анандамида R-(+)-метанандамид, а также окажет ли этот каннабиноид какое-либо воздействие на сердце в условиях блокады цезием потенциалзависимых калиевых каналов.

Целью настоящей работы явилось изучение роли СВ-рецепторов и потенциалзависимых K<sup>+</sup>-каналов в реализации антиаритмического действия R-(+)-метанандамида.

#### МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 гр., наркотизированных хлоралозой (100 мг/кг, внутривенно) и кетамин (5 мг/кг, внутривенно). Нарушения сердечного ритма моделировали при помощи наложения лигатуры на левую коронарную артерию с последующим через 10 мин восстановлением коронарного кровотока (реперфузия 10 мин) [21] или посредством внутривенного введения CsCl (504 мг/кг). В течение всего эксперимента животные 1-й серии (коронароокклюзия и реперфузия) находились на искусственной вентиляции, которую осуществляли при помощи аппарата РО-2 (Санкт-Петербург, Россия).

Мониторинг и запись ЭКГ проводили в первом грудном отведении. Запись ЭКГ производилась в течение 10 мин острой ишемии и 10 мин реперфузии, а в случае моделирования аритмий при помощи CsCl – на протяжении 10 мин после инъекции препарата. При анализе ЭКГ принимали во внимание число животных без желудочковых аритмий (БЖА), с множественными желудочковыми экстрасистолами (МЖЭ), эпизодами желудочковой тахикардии (ЖТ), полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de points) и фибрилляцией желудочков (ЖФ).

Интервал Q-T<sub>c</sub>, скорректированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывали согласно рекомендациям A. Van de Water и соавт. [22]. Запись и обработку данных ЭКГ осуществляли при помощи усилителя биопотенциалов (УБФ4-03, Россия) и компьютера IBM

Таблица 1.

Влияние R-(+)-метанандамида (5 мг/кг, в/в) на параметры ЭКГ у интактных животных (X±m), n=25.

| Показатель                   |              | ЧСС уд/мин | QRS мсек  | Q-T мсек | Q-Tс мсек | P-Q мсек  |
|------------------------------|--------------|------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| Инъекция растворителя        | До           | 367.1±4.7  | 22.9±0.7  | 44.6±0.7 | 117.3±0.9 | 20.4±1.3  |
|                              | Через 5 мин  | 365.1±5.2  | 23.8±0.8  | 43.5±1.6 | 116.2±2.2 | 19.6±1.0  |
|                              | Через 10 мин | 365.2±5.6  | 24.2±0.8  | 46.7±1.9 | 119.4±2.1 | 19.1±1.1  |
| Инъекция R-(+)-метанандамида | До           | 379±7.6    | 44.10±1.6 | 46.6±2.5 | 118.7±3.8 | 26.70±1.5 |
|                              | Через 5 мин  | 378.9±12.2 | 29.8±1.5  | 46.6±1.0 | 119.5±1.2 | 25.6±1.8  |
|                              | Через 10 мин | 386.0±13.3 | 29.6±1.0  | 49.2±1.7 | 121.6±1.1 | 28.4±1.9  |

486 с использованием оригинального пакета прикладных программ.

В настоящей работе нами был использован синтетический аналог эндоканнабиноида анандамида - R-(+)-метанандамид (R-(+)-arachidonil-1'-hydroxy-2'-propylamide) [7], селективный антагонист CB1-рецепторов SR141716A (N-[piperidin-1-yl]-1-[1,2-dichlorophenyl]-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamid HCl) [18] и селективный антагонист CB2-рецепторов SR144528 (N-(1S)-endo-1,3,3-trimethylbicyclo [2.2.1]hepta-2-yl]-5-(4-chloro-3-methylphenyl)-1-(4-methyl-benzyl)-pyrazole-3-carboxamide) [10]. Хлоралоза и Cremaphore EL были закуплены в компании Sigma Chem. Co (St.Louis, США), кетамин – на Московском эндокринном заводе. Антагонисты CB-рецепторов были синтезированы в Research Triangle Institute (Research Triangle Park, США) и любезно предоставлены для проведения этих исследований др. K.J.Gormley (NIDA, Bethesda, США). Метанандамид был синтезирован в лаборатории одного из соавторов данной статьи - проф. А. Makriyannis из University of Connecticut (Storrs, США).

Каннабиноид растворяли ex tempore в смеси «этанол : Cremaphore EL : 0,9% раствор NaCl» в соотношении 1:1:18. R-(+)-метанандамид (5 мг/кг) вводили внутривенно за 10 мин до коронароокклюзии или введения CsCl. В отношении используемой дозы R-(+)-метанандамида, SR141716A и SR144528, способе их растворения и тактики введения мы руководствовались данными литературы об антиноцицептивной и кардиоваскулярной активности этих препаратов [7, 10, 18]. При использовании CsCl в качестве аритмогенного фактора основанием для нас служили как литературные данные [9, 15, 16], так и результаты собственных предварительных экспериментов, в ходе которых была подобрана оптимальная доза препарата - 504 мг/кг. Контролем служила группа животных, которым перед коронароокклюзией внутривенно вводили смесь «этанол : Cremaphore EL : 0,9% раствор NaCl» в соотношении 1:1:18 (из расчета 0,1 мл на 100 г веса крысы). Полученные результаты обрабатывали статистически, используя метод  $\chi^2$  и t-критерий Стьюдента.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Первым этапом наших исследований стала оценка влияния R-(+)-метанандамида на параметры ЭКГ интактных животных. Как видно из табл. 1, ни указанный каннабиноид, ни смесь растворителя, состоящая из этанола, кремафора и физиологического раствора, не оказывали достоверного влияния на электрофизиологические харак-

теристики сердца интактных животных (табл. 1).

Как показано на рис. 1, а и в табл. 2, 10-минутная коронароокклюзия приводила к возникновению в 76% случаев множественных желудочковых экстрасистол (МЖЭ), 47% - желудочковых тахикардий (ЖТ) и 18% - желудочковых фибрилляций (ЖФ). Лишь у

6% крыс встречались единичные желудочковые экстрасистолы, а у 18% животных полностью отсутствовали какие-либо нарушения ритма сердца. Реперфузия увеличивала частоту встречаемости отдельных форм желудочковых аритмий при сохранении прежнего количества крыс с нормальным сердечным ритмом. Так, МЖЭ наблюдались в 82% случаев, а жизнеугрожающие ЖТ и ЖФ у 59 и 29% животных, соответственно (рис. 1б, табл. 2).

Как видно из рис. 1, R-(+)-метанандамид, введенный предварительно, повышал представительство крыс без желудочковых аритмий с 18% в контрольной группе до 79% - в опытной. При этом вероятность возникновения МЖЭ снижалась до 21% случаев. При реперфузии миокарда частота встречаемости животных без нарушений ритма сердца возросла в группе на 61% (рис. 2). Число появления в этих условиях множественных желудоч-

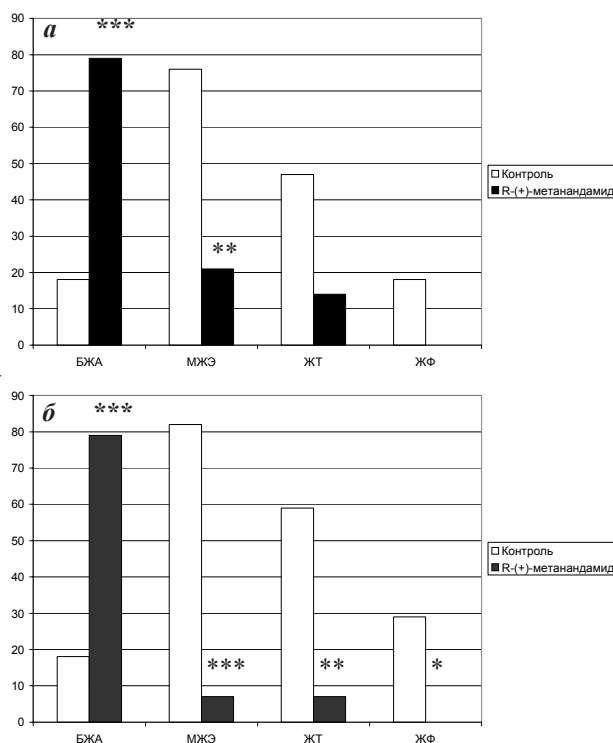


Рис. 1. Влияние R-(+)-метанандамида на частоту возникновения желудочковых аритмий при острой ишемии (а) и реперфузии (б) миокарда, здесь и далее БЖА – без желудочковых аритмий; МЖЭ – множественные желудочковые экстрасистолы; ЖТ – эпизоды желудочковой тахикардии; ЖФ – желудочковая фибрилляция; \* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$  – достоверность по отношению к контролю.

Таблица 2.

**Влияние внутривенной инъекции лигандов СВ-рецепторов на частоту возникновения ишемических и реперфузионных аритмий.**

|   | Ишемия 10 мин |          |          | Реперфузия 10 мин |           |          |
|---|---------------|----------|----------|-------------------|-----------|----------|
|   | БЖА           | МЖЭ      | ЖТ       | БЖА               | МЖЭ       | ЖТ       |
| Контроль (n=17)   | 3 (18%)       | 13 (76%) | 8 (47%)  | 2 (18%)           | 14 (82%)  | 10 (59%) |
| SR141716A (3мг/кг) (n=14)                               | 2 (14%)       | 12 (86%) | 8 (57%)  | 2 (14%)           | 12 (82%)  | 11 (79%) |
| SR144528 (1мг/кг) (n=14)                                | 2 (14%)       | 11 (79%) | 7 (50%)  | 2 (14%)           | 12 (86%)  | 10 (71%) |
| R-(+)-метанандамид (5 мг/кг)                            | 11 (79%)**    | 3 (21%)* | 2 (14%)  | 11 (79%)**        | 1 (7%)**  | 1 (7%)*  |
| R-(+)-метанандамид (5 мг/кг)+ SR141716A (3мг/кг) (n=14) | 9 (69%)**     | 4 (31%)* | 2 (15%)* | 9 (69%)**         | 3 (23%)** | 2 (15%)* |
| R-(+)-метанандамид (5 мг/кг)+ SR141528 (1мг/кг) (n=14)  | 1 (7%)        | 13 (93%) | 8(57%)   | 2 (14%)           | 12(86%)   | 11(79%)  |

где, \*- $p < 0.01$ , \*\*- $p < 0.001$  показатели достоверности различий между контрольной группой (введение растворяющей смеси) и группами животных, которым предварительно вводили препараты (критерий  $\chi^2$ ); БЖА – животные без желудочковых аритмий; МЖЭ – множественные желудочковые экстрасистолы; ЖТ - желудочковая тахикардия. R-(+)-метанандамид вводили за 10 мин до коронароокклюзии, антагонисты СВ-рецепторов вводили за 25 мин 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.

ковых экстрасистол и желудочковой тахикардии уменьшилась до 7% при полном отсутствии ЖФ (рис. 1, а, б, табл. 2). Таким образом, показано, что R-(+)-метанандамид способен повышать толерантность сердца к аритмогенному действию острой коронароокклюзии и постинфарктной реперфузии.

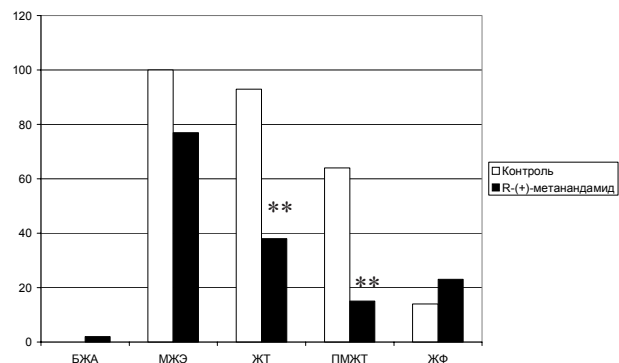
Следующим этапом исследований стало изучение антиаритмического эффекта каннабиноида на фоне фармакологической блокады СВ-рецепторов. Нами было показано, что SR141716A - антагонист CB1-рецепторов, не устранял защитного действия R-(+)-метанандамида, в то время как CB2-блокатор SR144528 полностью его нивелировал (табл. 2). Следует отметить, что сами высоко-селективные ингибиторы каннабиноидных рецепторов не оказывали влияния на частоту встречаемости желудочковых аритмий при острой ишемии и реперфузии миокарда (табл. 2). Следовательно, антиаритмический эффект R-(+)-метанандамида связан с активацией CB2-рецепторов.

Вместе с тем, оставалось неясным, будет ли синтетический каннабиноид оказывать влияние на резистентность миокарда к аритмогенному действию цезия. В результате проведенных исследований было показано, что блокатор потенциалзависимых  $K^+$ -каналов CsCl при внутривенном введении у 100% крыс индуцирует возникновение множественных желудочковых экстрасистол. При этом у 93% животных возникали желудочковые тахикардии, 14% - транзиторная желудочковая фибрилляция. Следует также отметить, что у 64% крыс наблюдались желудочковые тахикардии типа torsade de points (рис. 2).

Как показано на рис. 3, R-(+)-метанандамид при предварительном введении не оказывал достоверного влияния на частоту возникновения CsCl-индуцированных множественных желудочковых экстрасистол. Вместе с тем, каннабиноид снижал вероятность развития желудочковых тахикардий до 38%, а такие специфические нарушения ритма, как torsade de points, появлялись всего у 15% животных (рис. 2). Следовательно, R-(+)-метанандамид повышает устойчивость сердца к аритмоген-

ному действию цезия, который является блокатором потенциалзависимых  $K^+$ -каналов [15]. Обсуждая возможные механизмы противоаритмического действия R-(+)-метанандамида, необходимо помнить, что общим внутриклеточным эффектом для каннабиноидов является ингибирование аденилатциклазы [14] и потенциалзависимых кальциевых каналов [13]. Снижение внутриклеточного уровня цАМФ, который играет важную роль в патогенезе фибрилляции желудочков [17], а также инактивация  $Ca^{2+}$ -каналов могут привести, как полагают некоторые исследователи [8, 17], к уменьшению кальциевой перегрузки кардиомиоцитов, лежащей в основе возникновения желудочковых аритмий. Следовательно, в основе антиаритмического действия метанандамида может лежать ингибирование синтеза цАМФ или угнетение  $Ca^{2+}$ -тока в кардиомиоцитах.

Наряду с этим, данные, полученные в экспериментах с блокатором потенциалзависимых  $K^+$ -каналов CsCl, позволяют сделать предположение о способности R-(+)-метанандамида влиять на процессы реполяризации кардиомиоцитов, в том числе развитие ранних постдеполяризации и триггерной активности миокарда, которые, как известно, индуцирует CsCl [9, 15, 16]. На наш взгляд, в



**Рис. 2. Влияние R-(+)-метанандамида (5 мг/кг) внутривенно за 10 мин до CsCl на частоту возникновения CsCl-индуцированных аритмий, где ПМЖТ – полиморфная желудочковая тахикардия.**

основе антиаритмического действия каннабиноида может лежать стимуляция выходящего  $K^+$ -тока. Подтверждением этому служат литературные данные относительно активации агонистами СВ-рецепторов  $K^+$ -каналов [14, 19, 20]. Наконец, следует отметить, что подобные процессы могут лежать и в основе антиаритмического эффекта R-(+)-метанандамида при коронароокклюзии и реперфузии миокарда, поскольку в основе ишемических нарушений сердечного ритма также может лежать триггерный автоматизм вследствие ранних постдеполяризации [1].

### ВЫВОДЫ

1. R-(+)-метанандамид, синтетический энзиморезистентный аналог эндоканнабиноида анандамида, повышает толерантность сердца к аритмогенному действию острой коронароокклюзии и реперфузии.

2. Антиаритмический эффект данного каннабиноида связан с активацией СВ2-рецепторов и не зависит от стимуляции СВ1-рецепторов.

3. R-(+)-метанандамид повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию блокатора потенциалзависимых калиевых каналов CsCl.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (N гранта 01-04-48025), The Cannabinoid Receptor as a Therapeutic Target и гранта DA 7215 - Cannabimimetic Ligands and Drugs (for Prof. A. Makriyannis), The Wellcome Trust (grant 047980 for Prof. Roger Pertwee), the Israel National Science Foundation (for Prof. R. Mechoulam), grant DA 09010 (for Dr. G.B. Stefano). Авторы выражают признательность др. Kevin Gormley (NIDA, США) за предоставленные антагонисты СВ-рецепторов. Авторы выражают благодарность за обсуждение полученных данных член-корр. РАМН Ю.Б. Лишманову.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Карагезиан Х.С., Мандел В.Дж. Электрофизиологические механизмы ишемических нарушений ритма желудочков: корреляция экспериментальных и клинических данных. В кн.: Аритмии сердца. Т. 2. - М.: Медицина, 1996. 480 с.
2. Крылатов А.В., Угдыжекова Д.С., Бернацкая Н.А. с соавт. Активация каннабиноидных рецепторов 2-го типа повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2001; Т.131. №6. С.617-620.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. - СПб: Фолиант. 1998. 640 с.
4. Сыркин А.С. Инфаркт миокарда. - М.: ООО Медицинское информационное агентство, 1998. 398 с.
5. 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.
6. Эль-Шериф Н. Преждевременное возбуждение желудочков: современные представления о механизмах и клиническом значении. В кн.: Аритмии сердца. Т. 2. - М.: Медицина, 1996. 480 с.
7. Abadji V., Lin S., Taha G., Griffin G. Et al. (R)-Methanandamide: a chiral novel anandamide possessing higher potency and metabolic stability. J. Med. Chem. 1994; 37: 1889-1893.
8. Alto L.E., Dhalla N.S. Myocardial cation contents during induction of calcium paradox. Amer. J. Physiol. 1979; 237: H203-210.
9. Bailie D.S., Inoue H., Kaseda S. et al. Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. Circulation 1988; 77(6): 1395-1402.
10. Bouaboula M., Desnoyer N., Carayon P., Combes T., Casellas P. Gi 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.
11. 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.
12. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. J. Am. Chem. Soc. 1964; 86: 1646-1647.
13. Gebremedhin D., Lange A.R., Campbell W.B., Hillard C.J., Harder D.R.. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type channel current. Am. J. Physiol. 1999; 276: H2085-H2093.
14. Howlett A.C. Pharmacology of Cannabis. Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology. Plenum Press, New York. 1998. 113-129.
15. Isenberg G. Cardiac Purkinje fibers: Cesium as a tool to block inward rectifying potassium currents. Pflugers Archiv, Eur. J. Physiol. 1976; 365: 99-106.
16. Levine J.H., Spear J.P., Gaurnieri T. et al. Cesium chloride-induced long QT syndrome: demonstration of afterdepolarizations and trigger activity in vivo. Circulation 1985; 72(5): 1092-1103.
17. 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 proarrhythmogenic effects of phosphodiesterase inhibitors. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19(7): 1622-1633.
18. Mansbach R.S., Rovetti C.C., Winston E.N., Lowe J.A. Effects of the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonist SR141716A on the behavior of pigeons and rats. Psychopharmacology 1996; 124: 315-322.
19. Randall M. D., Kendall D.A. Endocannabinoids: a new vasoactive substances. TIPS. 1998; 19: 55-58.
20. Randall M. D., Kendall D.A. Involvement of a cannabinoid in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated coronary vasorelaxation. Eur. J. Pharmacol. 1997; 335: 205-209.
21. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. TAN-67, a d<sub>1</sub>-opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of G<sub>i/o</sub> proteins and K<sub>ATP</sub> channels. Am. J. Physiol. 1998; 274: H909-H914.
22. 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.

ЗНАЧЕНИЕ КАННАБИНОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫХ  $K^+$ -КАНАЛОВ В РЕАЛИЗАЦИИ  
АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ R-(+)-МЕТАНАНДАМИДА

*Р.В. Ужаченко, А.В. Крылатов, Л.Н. Маслов, А. Макрияннис, Н.А. Бернацкая, Р. Мехоулам, Р.Г. Пертви,  
Дж.Б. Стефано*

Показано, что предварительное внутривенное введение синтетического каннабиоида R-(+)-метанандамида (5 мг/кг) приводит к снижению желудочковых аритмий, вызванных коронароокклюзией (10 мин) и последующей реперфузией (10 мин), у крыс. Антагонист CB1-рецепторов SR141716A (3 мг/кг) не влиял на антиаритмическое действие R-(+)-метанандамида, тогда как предварительное введение CB2-блокатора SR144528 (1 мг/кг) полностью устраняла защитное действие каннабиоида. Сами антагонисты CB-рецепторов никак не влияли на частоту встречаемости окклюзионных и реперфузионных аритмий. R-(+)-метанандамид снижал вероятность возникновения аритмий, индуцируемых ингибитором  $K^+$ -тока CsCl. Таким образом, мы полагаем, что антиаритмический эффект R-(+)-метанандамида при ишемии и реперфузии миокарда опосредуется стимуляцией CB2-рецепторов и, возможно, опосредован через активацию  $K^+$ -тока.

THE ROLE OF CANNABINOID RECEPTORS AND VOLTAGE-DEPENDENT  $K^+$ -CHANNELS ON THE DEVELOPMENT  
OF THE ANTIARRHYTHMIC EFFECT OF R-(+)-METHANANDAMIDE

*R. V. Uzhachenko, A. V. Krylatov, L. N. Maslov, A. Makrijannis, N. A. Bernatskaja, R. Mehoulam, R. G. Pertwee, G. B. Stefano*

It is shown that previous intravenous administration of the synthetic cannabinoid, R-(+)-methanandamide (5 mg/kg), results in a decrease in the incidence of ventricular arrhythmias caused by coronary artery occlusion (10 min) and subsequent reperfusion (10 min) in rats. The antagonist of CB1-receptors, SR141716A (3 mg/kg), did not affect the antiarrhythmic action of R-(+)-methanandamide whereas pretreatment with the CB2-blocker SR144528 (1 mg/kg) completely eliminated the protective action of this cannabinoid. By themselves, the CB-receptor antagonists did not influence the incidence of occlusion and reperfusion arrhythmias. R-(+)-methanandamide prevented the occurrence of arrhythmias induced by an inhibitor of  $K^+$ -current, CsCl. Thus, we propose that the antiarrhythmic effect of R-(+)-methanandamide during myocardial ischemia and reperfusion is mediated by CB2-receptors and that it may depend on an increase in  $K^+$ -current.