

# ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ/REVIEWS AND LECTURES

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13  
УДК 616.12-008.318+616.839+663.99

## КАННАБИНОИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА (ЧАСТЬ I)

А. В. Крылатов<sup>1\*</sup>, В. Ю. Серебров<sup>2, 3</sup>, О. Е. Ваизова<sup>3</sup>, Е. Ю. Дьякова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

Установлено, что у наркотизированных животных каннабиноиды вызывают продолжительную гипотензию и брадикардию, которые являются следствием стимуляции СВ1-рецепторов. Эндогенные каннабиноиды не участвуют в регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления у интактных животных. Исследования, выполненные на больных ишемической болезнью сердца, показали, что марихуана может провоцировать приступ стенокардии. Установлено, что каннабиноиды вызывают продолжительную гипотензию и брадикардию, которым могут предшествовать транзиторная тахикардия и гипертензия, связанные с активацией ваниллоидных TRPV1 рецепторов. Продолжительная гипотензия — результат прямого действия каннабиноидов на артерии.

**Ключевые слова:** эндогенные каннабиноиды, сердце

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Крылатов А. В., Серебров В. Ю., Ваизова О. Е., Дьякова Е. Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть I) // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13

## CANNABINOIDERGIC REGULATION OF FUNCTIONAL STATE OF HEART (PART I)

A. V. Krylatov<sup>1</sup>, V. Yu. Serebrov<sup>2, 3</sup>, O. E. Vaizova<sup>3</sup>, E. Yu. Dyakova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>4</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

It was found that cannabinoids in anesthetized animals cause prolonged hypotension and bradycardia, which are the result of the stimulation of the CB1 receptor. The endogenous cannabinoids are not involved in the regulation of heart rate and blood pressure in intact animals. Studies carried out in patients with coronary heart disease have shown that marijuana can cause angina. It is established that cannabinoids induce prolonged hypotension and bradycardia, which may be preceded by transient tachycardia and hypertension associated with activation of the vanilloid TRPV1 receptor. Prolonged hypotension is a result of direct action of cannabinoids on the arteries.

**Keywords:** endogenous cannabinoids, heart

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Krylatov A. V., Serebrov V. Yu., Vaizova O. E., Dyakova E. Yu. Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part I) // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13

### Эндогенная каннабиноидная система

В 1965 г. два израильских фармаколога выделили действующее начало конопли *Cannabis sativa* —  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабиол ( $\Delta^9$ -ТТК) [1]. Прошло 25 лет, прежде чем был открыт центральный каннабиноидный рецептор (CB1) и его структура была идентифицирована, а сам рецептор был клонирован [2]. Рецептор CB1 сопряжен с  $G_{i/o}$ -белками и широко представлен в головном мозге [2, 3]. Указанный рецептор обнаружен в миокарде взрослых крыс [4, 5] и мышей [6]. В 1993 г. был идентифицирован и клонирован периферический каннабиноидный рецептор (CB2) [7]. Названный рецептор также сопряжен с  $G_{i/o}$ -белками и экспрессируется иммунными клетками в селезенке [8–10]. Этот рецептор также был найден в неонатальных кардиомиоцитах крыс [11] и в левом желудочке (ЛЖ) у взрослых мышей [6]. Активация CB1- и CB2-рецепторов способствует ингибированию аденилатциклазы, потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов и обеспечивает стимуляцию митоген-активируемой протеинкиназы и фосфолипазы C [3, 8]. Установлено, что у человека CB1- и CB2-рецепторы экспрессируются в ткани ЛЖ сердца примерно в равном количестве [12].

В 1999 г. в некоторых ядрах головного мозга человека был обнаружен орфановый G-белок-сопряженный рецептор, состоящий из 319 аминокислот [13]. Этот рецептор был назван GPR55. Позже было установлено, что GPR55 является рецептором каннабиноидов и экспрессируется в стволе головного мозга, лобной коре головного мозга, стриатуме, гипоталамусе, мозжечке и гиппокампе [14]. Позже GPR55 был обнаружен в периферических органах, таких как надпочечники, селезенка, тонкая и подвздошная кишка. Следовые количества мРНК GPR55 были найдены в других органах, в сердце GPR55 не обнаружен [14]. Рецептор GPR55 отличается от других СВ-рецепторов сродством к СВ-лигандам. Он обладает высоким сродством к CP55940, анандамиду,  $\Delta^9$ -ТТК, пальмитоилэтаноламиду и HU-210, но имеет низкую аффинность к антагонисту CB1-рецепторов SR141716 и не взаимодействует с CB1-, CB2-агонистом WIN55212-2 [14]. Рецептор GPR55 сопряжен с  $G_{\alpha 13}$ -белком и не взаимодействует с  $G_i$ - и  $G_q$ -белками [14].

В 1992 г. W.A. Devane и соавт. открыли первый эндогенный каннабиноид N-arachidonylethanolamine (анандамид) [15]. Группа профессора R. Mechoulam обнаружила, что 2-арахидоноилглицерол (2-АГ) также является эндогенным каннабиноидом [16], и в 2001 г. эта группа нашла эндоканнабиноид 2-арахидонилглицерил эфир (ноладин-эфир) [17]. Другой эндоканнабиноид, олеамид, был идентифицирован в 2004 г. [18]. Затем последовало открытие N-арахидоноил-L-серина [19] и RVD-гемопрессина [20]. Помимо них следует упомянуть дигомо- $\gamma$ -линоилэтаноламид, виродгамин, докозагексаеноилэтаноламид, эйкозапентаеноилэтаноламид, докозатетраеноилэтаноламид, N-архидоноилдопамин, пальмитоилэтаноламид, N-олеилдопамин [21]. Эндогенные каннабиноиды идентифицированы в миокарде [22–24]. По всей видимости, они синтезируются *in situ*. Источ-

ник циркулирующих в крови каннабиноидов неизвестен. При эндотоксическом шоке таким источником являются тромбоциты и макрофаги [25]. Возможно, что циркулирующие в крови эндоканнабиноиды оказывают влияние на функциональное состояние сердца. Каннабиноиды относятся к аутокоидам, т.е. они действуют на те клетки, которые их синтезируют (аутокринная регуляция), или на соседние клетки (паракринная регуляция) [26].

Большинство из перечисленных эндогенных каннабиноидов взаимодействуют с СВ-рецепторами в наномолярном диапазоне [21]. Они, видимо, являются физиологическими регуляторами СВ-рецепторов. Олеамид, N-олеилдопамин, пальмитоилэтаноламид взаимодействуют с CB1- и CB2-рецепторами в микромолярном диапазоне [21], поэтому представляется маловероятным, чтобы они регулировали состояние каннабиноидных рецепторов в физиологических условиях. Некоторые исследователи по этой причине называют их каннабиноид-подобными соединениями [27]. Вместе с тем, как мы отмечали выше, пальмитоилэтаноламид проявляет высокое сродство к GPR55-рецептору. Большинство каннабиноидов взаимодействуют с CB1- и CB2-рецепторами, исключением является ноладин-эфир, который проявляет высокое сродство только к CB1-рецептору, но не к CB2-рецептору [27]. Ряд эндогенных каннабиноидов проявляют высокое сродство к GPR55-рецептору [21]; так,  $EC_{50}$  (endogenous cannabinoid  $_{50}$ ) для анандамида, 2-АГ, ноладин-эфира и виродгамина соответствует 18, 3, 10 и 12 нМ [21]. Некоторые эндоканнабиноиды (анандамид, N-архидоноилдопамин) проявляют высокое сродство к ваниллоидным рецепторам (transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1), поэтому их называют эндованиллоидами [27]. Другие эндоканнабиноиды (анандамид, N-архидоноилдопамин, пальмитоилэтаноламид) взаимодействуют с peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  и - $\gamma$  (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ ) [28]. Следовательно, кардиоваскулярные эффекты эндоканнабиноидов могут быть обусловлены стимуляцией TRPV1, PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ .

Неотъемлемыми звеньями эндогенной каннабиноидной системы являются: ферменты, которые синтезируют и гидролизуют каннабиноиды; белки, осуществляющие их обратный захват [27]. В синтезе каннабиноидов участвуют несколько ферментов, для многих каннабиноидов существует несколько альтернативных путей синтеза [27]. Анализ путей синтеза каннабиноидов выходит за рамки данной статьи. Гидролиз большинства каннабиноидов осуществляет фермент fatty acid amide hydrolase (FAAH), исключение составляет 2-АГ, который гидролизуется моноацилглицероллипазой [27]. Белки-переносчики, осуществляющие обратный захват каннабиноидов, пока не идентифицированы. Их наличие в организме подтверждается существованием целой группы «фармакологических инструментов», которые нарушают обратный захват каннабиноидов [27]. Предполагается, что таким переносчиком является fatty acid binding protein 5 (FABP-5) [27].

Все исследования кардиоваскулярных эффектов каннабиноидов можно условно разделить на два этапа:

(1) до появления селективных антагонистов СВ-рецепторов (70-е и 80-е гг. XX в.); (2) после появления селективных антагонистов СВ-рецепторов в 90-е гг. XX в. Именно в таком хронологическом порядке будет проводиться анализ данных литературы. Кроме того, будут рассмотрены результаты экспериментов на «нокаутированных» животных с делецией генов, кодирующих СВ-рецепторы. Будут проанализированы данные экспериментов с использованием препаратов, повышающих уровень эндогенных каннабиноидов.

### Кардиоваскулярные эффекты $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола

В 1968 г. в ходе исследования, выполненного на добровольцах, было показано, что внутривенное введение агониста СВ1- и СВ2-рецепторов  $\Delta^9$ -ТТК вызывает тахикардию [28]. Способность  $\Delta^9$ -ТТК вызывать тахикардию у человека была подтверждена другими исследователями [29, 30]. В экспериментах на ненаркотизированных собаках было показано, что внутривенное введение  $\Delta^9$ -ТТК индуцирует умеренную брадикардию, которая при увеличении дозы каннабиноида сменяется выраженной тахикардией [31]. У наркотизированных собак внутривенное введение  $\Delta^9$ -ТТК способствует снижению сердечного выброса (минутный объем) [32]. Способность  $\Delta^9$ -ТТК индуцировать тахикардию при внутривенном введении здоровым добровольцам была подтверждена М. Perez-Reyes и соавт. [33, 34]. Между тем у наркотизированных пентобарбиталом собак внутривенное введение  $\Delta^9$ -ТТК способствовало снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса, силы сокращений правого желудочка [35]. Перечисленные эффекты носили дозозависимый характер. Способность  $\Delta^9$ -ТТК индуцировать тахикардию у человека была подтверждена в более позднем исследовании [36]. Таким образом, у ненаркотизированных собак и бодрствующих добровольцев  $\Delta^9$ -ТТК вызывал тахикардию, а у наркотизированных собак — брадикардию. Однако, согласно данным турецких физиологов,  $\Delta^9$ -ТТК при подкожном введении ненаркотизированным крысам вызывает брадикардию [37]. По данным М.Д. Adams и соавт. [38], у наркотизированных крыс  $\Delta^9$ -ТТК при внутривенном введении вызывает брадикардию. Результаты исследований В. Нипе и соавт. [39] указывают на то, что каннабиноид  $\Delta^8$ -ТТК ( $\Delta^8$ -тетрагидроканнабинол, содержащийся в конопле) вызывает снижение ЧСС у ненаркотизированных крыс. Согласно данным Е. Friedman и соавт. [44], после внутривенного введения  $\Delta^9$ -ТТК бодрствующим и наркотизированным собакам отмечается снижение ЧСС. Снижение ЧСС после внутривенного введения названного каннабиноида наркотизированным собакам отмечали и другие исследователи [41]. В 1980 г. Р. Stark и Р.В. Dews [42] опубликовали результаты своих экспериментов на ненаркотизированных кроликах и макаках-резусах. Внутривенное введение  $\Delta^8$ -ТТК вызывало снижение ЧСС у кроликов, не влияло на ЧСС у макак, но снижало у них артериальное давление (АД). По данным Н. Kawasaki и соавт. [43], у свободно подвижных крыс  $\Delta^9$ -ТТК при внутривенном введении вызывал

брадикардию. Эксперименты по хроническому введению морфина и  $\Delta^9$ -ТТК показали, что к анальгетическому и брадикардическому действию обоих препаратов у крыс формируется перекрестная толерантность [40]. Поскольку морфин не взаимодействует с СВ-рецепторами, а  $\Delta^9$ -ТТК не взаимодействует с опиоидными рецепторами, можно предположить, что морфин и  $\Delta^9$ -ТТК взаимодействуют на уровне внутриклеточных сигнальных путей или же  $\Delta^9$ -ТТК является либератором эндогенных опиоидов, а морфин либератором эндогенных каннабиноидов. Нельзя исключить взаимную трансактивацию опиоидных и каннабиноидных рецепторов [45]. Названная гипотеза нуждается в экспериментальной проверке.

Выше речь шла главным образом о том, как  $\Delta^9$ -ТТК влияет на ЧСС. I. Caverio и соавт. [46] решили исследовать, как влияет названный каннабиноид на насосную функцию сердца у наркотизированных пентобарбиталом собак в условиях постоянного сердечного ритма, который обеспечивали с помощью электростимуляции предсердий. Оказалось, что в этих условиях внутривенное введение  $\Delta^9$ -ТТК способствует уменьшению сердечного выброса, ударного объема, давления, развиваемого ЛЖ, скорости сокращения ЛЖ [46]. Одновременно авторы зафиксировали уменьшение венозного возврата, как они полагают, за счет депонирования крови в селезенке. Снижение сердечного выброса, увеличение сопротивления и давления в легочных артериях после внутривенного введения  $\Delta^9$ -ТТК наркотизированным собакам отмечали В.С. Jandhyala и А.Т. Nared [41].

В вышеперечисленных исследованиях участвовали здоровые добровольцы, что не позволяет судить о том, как влияет  $\Delta^9$ -ТТК на функциональное состояние сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В какой-то мере ответить на этот вопрос может исследование, выполненное в США в 1974 г. [47]. На 10 добровольцах, больных ишемической болезнью сердца (ИБС), изучали эффект курения марихуаны и плацебо на толерантность к физическим нагрузкам. Использовали велоэргометр при постоянной нагрузке. Критерием прекращения эксперимента была депрессия сегмента ST или появление загрудинных болей. Об аритмиях авторы ничего не сообщают. Время нагрузки в контроле составляло  $244 \pm 16$  с, в группе плацебо —  $220 \pm 14$  с, в группе марихуаны —  $129 \pm 13$  с ( $p < 0,001$ ). Величина депрессии сегмента ST была идентичной во всех группах. Кроме того, без физической нагрузки марихуана вызывала достоверное увеличение ЧСС на 30% — с 70 до 100 уд./мин ( $p < 0,001$ ), систолическое АД увеличивалось со 119 до 129 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), диастолическое АД с 81 до 87 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), произведение систолического АД  $\times$  ЧСС/1000 — с 8,578 до 2,978 ( $p < 0,001$ ). Авторы полагают [47], что каннабиноиды увеличивают потребность миокарда в кислороде за счет повышения ЧСС и частично за счет увеличения АД, что в конечном итоге приводит к снижению толерантности к физической нагрузке у пациентов с ИБС.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что  $\Delta^9$ -ТТК вызывает тахикардию у человека

и у ненаркотизированных собак. У наркотизированных собак  $\Delta^9$ -ТГК способствует появлению брадикардии. У наркотизированных и бодрствующих крыс названный каннабиноид способствует снижению ЧСС, брадикардия отмечается и у ненаркотизированных кроликов. Почему реакция сердечно-сосудистой системы на  $\Delta^9$ -ТГК у различных видов существенно различается, неизвестно. Кроме того, эксперименты *in vivo* свидетельствуют, что  $\Delta^9$ -ТГК оказывает отрицательный инотропный эффект. Исследования, выполненные на больных ИБС, показали, что марихуана может провоцировать приступ стенокардии. Хотя ни в одной из перечисленных выше работ авторы не использовали антагонисты СВ-рецепторов, есть основания полагать, что эти эффекты связаны с активацией СВ-рецепторов, поскольку нет данных *in vivo* экспериментов, которые говорили бы о том, что  $\Delta^9$ -ТГК может активировать рецепторы, отличные от СВ-рецепторов.

### Кардиоваскулярные эффекты каннабиноидов, отличных от $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола

Девяностые годы прошлого столетия характеризовались синтезом агонистов, антагонистов СВ-рецепторов и открытием эндогенных каннабиноидов. Однако, несмотря на эти открытия, количество публикаций, посвященных кардиоваскулярным эффектам каннабиноидов, отличных от  $\Delta^9$ -ТГК, сравнительно невелико. У ненаркотизированных макак-резусов было отмечено снижение ЧСС после внутривенного введения  $\Delta^9$ -ТГК и каннабиноида WIN55212, селективный СВ1-антагонист SR141716 устранял эту брадикардию [48]. Инъекция одного SR141716 не влияла на сердечный ритм. В 1996 г. были опубликованы результаты экспериментов с каннабиноидом (-)-11-ОН- $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl (HU-210) [49]. Этот препарат по сродству к СВ1- и СВ2-рецепторам в десятки раз превосходит эндогенные каннабиноиды и в 500 раз превосходит  $\Delta^9$ -ТГК [50]. Выяснилось, что HU-210 вызывает брадикардию и гипотензию у наркотизированных пентобарбиталом и ненаркотизированных крыс [49]. Авторы полагают, что в действии HU-210 на сердечно-сосудистую систему следует различать две фазы: раннюю (1 ч) и позднюю (через 1 ч после инъекции). В 1997 г. K.D. Lake и соавт. [51] в опытах на крысах, наркотизированных уретаном, установили, что каннабиноиды (HU-210,  $\Delta^9$ -ТГК, анандамид) вызывают гипотензию и брадикардию. По способности снижать ЧСС и АД каннабиноиды распределяются следующим образом: HU-210 >  $\Delta^9$ -ТГК > анандамид [51]. Уменьшение ЧСС было отмечено после применения агониста СВ1- и СВ2-рецепторов WIN55212 у макак-резусов [48]. Кардиоваскулярные эффекты каннабиноидов не проявлялись в условиях блокады СВ1-рецепторов селективным антагонистом СВ1-рецепторов SR141716. Авторы заключили, что указанные эффекты каннабиноидов связаны с активацией СВ1-рецепторов [48, 51]. Ранее нами было показано, что агонисты СВ-рецепторов при внутривенном введении наркотизированным крысам вызывают брадикардию, которая достигает максимума через 15 мин

после инъекции каннабиноидов [52]. В работе мы использовали следующие агонисты СВ1-, СВ2-рецепторов: HU-210 (0,1 мг/кг), анандамид (2,5 мг/кг), метанандамид (2,5 мг/кг, синтетический энзиморезистентный аналог анандамида). Кроме того, мы применяли селективный агонист СВ1-рецепторов arachidonylcyclopropylamide (АСРА, 0,125 мг/кг). Все использованные нами каннабиноиды вызывали снижение ЧСС, наиболее выраженный эффект оказывал HU-210. Селективный антагонист СВ1-рецепторов SR141716 полностью устранял HU-210-индуцированную брадикардию, в то время как селективный антагонист СВ2-рецепторов SR144528 не влиял на снижение ЧСС после инъекции HU-210 [52]. Сами антагонисты СВ-рецепторов не влияли на сердечный ритм. Этот факт говорит о том, что у интактных животных эндоканнабиноиды не регулируют сердечный ритм.

Установлено, что внутривенное введение наркотизированным крысам анандамида, метанандамида, капсаицина (агонист TRPV1 рецепторов) вызывает кратковременную гипотензию и брадикардию (I фаза), затем следуют кратковременный подъем АД и возвращение ЧСС к норме (II фаза) [53]. После этого анандамид (1 мг/кг) и метанандамид (0,3 мг/кг), но не капсаицин, вызывают долговременную брадикардию и гипотензию (III фаза). Первую фазу связывают с активацией сенсорных нервов n. vagus (рефлекс Bezold-Jarisch) [52]. Первая и вторая фазы не проявляются в условиях блокады TRPV1 рецепторов капсазепином. Антагонист СВ1-рецепторов SR141716 устранял III фазу. Следовательно, кардиоваскулярные эффекты эндогенного каннабиноида анандамида могут быть следствием активации ваниллоидных и СВ1-рецепторов. Несколько иные данные были получены в экспериментах на ненаркотизированных крысах [54]. Анандамид при внутривенном введении (75 и 750 мкг/кг) вызывал транзиторную (30 с) гипертензию и тахикардию, аналогичную вышеупомянутой II фазе. В дозе 2,5 мг/кг анандамид также вызывал кратковременную гипертензию, но тахикардия сменялась транзиторной брадикардией, которая исчезала при блокаде М-холинорецепторов атропином, что говорит об участии n. vagus и барорефлекторной природе брадикардии [54]. Третью фазу авторам не удалось зафиксировать. Гемодинамические эффекты анандамида (3 мг/кг) сохранялись в условиях блокады СВ1-рецепторов препаратом AM 251 [54]. Таким образом, названные эффекты, по всей видимости, были следствием активации TRPV1 рецепторов. Для того чтобы оценить роль TRPV1 рецепторов в гемодинамических эффектах, были выполнены эксперименты на обычных мышцах и «нокаутированных» особях с делецией гена, кодирующего TRPV1 рецептор (TRPV1-/-) [55]. Наркотизированным мышцам внутривенно вводили анандамид (20 мг/кг). У мышечей TRPV1+/+ изменения гемодинамики носили трехфазный характер [41], как и у крыс [53]. У мышечей TRPV1-/- отсутствовали I и II фазы. Третья фаза была идентичной в обеих группах, во время этой фазы было зафиксировано не только снижение АД и ЧСС, но и уменьшение сердечного выбро-

са [55]. Внутривенная инфузия здоровым добровольцам агониста CB1-рецепторов Org 28611 вызывала транзиторное увеличение ЧСС без изменения АД [56], т.е. реакция сердечно-сосудистой системы была аналогична той, которая наблюдалась при применении  $\Delta^9$ -ТТК.

Гипотензия, по всей видимости, является результатом прямого действия каннабиноидов на сосуды, поскольку эксперименты с изолированными артериями свидетельствуют, что каннабиноиды вызывают вазорелаксацию [57, 58].

Таким образом, каннабиноиды вызывают продолжительную гипотензию и брадикардию, которым могут предшествовать транзиторная тахикардия и гипертензия, которые связаны с активацией TRPV1 рецепторов. Гипотензия и брадикардия являются следствием стимуляции CB1-рецепторов. Эндогенные каннабиноиды не участвуют в регуляции ЧСС и АД у интактных животных.

### Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что  $\Delta^9$ -ТТК вызывает тахикардию у человека и у ненаркотизированных собак. У наркотизированных собак  $\Delta^9$ -ТТК способствует появлению брадикардии. У наркотизированных и бодрствующих крыс этот каннабиноид способствует снижению ЧСС, брадикардия отмечается и у ненаркотизированных кроликов. Почему реакция сердечно-сосудистой системы на  $\Delta^9$ -ТТК у различных видов существенно различается, неизвестно. Кроме того, эксперименты *in vivo* свидетельствуют, что  $\Delta^9$ -ТТК оказывает отрицательный инотропный эффект. Исследования, выполненные на больных ИБС, показали, что марихуана может провоцировать приступ стенокардии. Установлено, что каннабиноиды вызывают продолжительную гипотензию и брадикардию, которым могут предшествовать транзиторная тахикардия и гипертензия, которые связаны с активацией TRPV1 рецепторов. Гипотензия и брадикардия являются следствием стимуляции CB1-рецепторов. Эндогенные каннабиноиды не участвуют в регуляции ЧСС и АД у интактных животных.

### Литература/References

- Mechoulam R., Gaoni Y. Hashish — IV. The isolation and structure of cannabinolic cannabidiolic and cannabigerolic acids // *Tetrahedron*. — 1965. — Vol. 21, No. 5. — P. 1223–1229.
- Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA // *Nature*. — 1990. — Vol. 346, No. 6284. — P. 561–564.
- Howlett A.C., Blume L.C., Dalton G.D. CB1 cannabinoid receptors and their associated proteins // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17, No. 14. — P. 1382–1393.
- Bonz A., Laser M., Küllmer S. et al. Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 41, No. 4. — P. 657–664.
- Wagner J.A., Hu K., Karcher J. et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism promotes remodeling and cannabinoid treatment prevents endothelial dysfunction and hypotension in rats with myocardial infarction // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 138, No. 7. — P. 1251–1258.
- Wang P.F., Jiang L.S., Bu J. et al. Cannabinoid-2 receptor activation protects against infarct and ischemia/reperfusion heart injury // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2012. — Vol. 59, No. 4. — P. 301–307.
- Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids // *Nature*. — 1993. — Vol. 365, No. 6441. — P. 61–65.
- Dalton G.D., Bass C.E., Van Horn C.G., Howlett A.C. Signal transduction via cannabinoid receptors // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. — 2009. — Vol. 8, No. 6. — P. 422–431.
- Galiegue S., Mary S., Marchand J. et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations // *Eur. J. Biochem.* — 1995. — Vol. 232, No. 1. — P. 54–61.
- Onaivi E.S., Ishiguro H., Gong J.P. et al. Endocannabinoids and the cardiovascular system in health and disease. In: *Endocannabinoids* // Pertwee, Roger G. (Ed.), *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2015. — No. 231. — P. 393–422.
- Shmist Y.A., Goncharov I., Eichler M. et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol protects cardiac cells from hypoxia via CB2 receptor activation and nitric oxide production // *Mol. Cell. Biochem.* — 2006. — Vol. 283, No. 1–2. — P. 75–83.
- Weis F., Beiras-Fernandez A., Sodian R. et al. Substantially altered expression pattern of cannabinoid receptor 2 and activated endocannabinoid system in patients with severe heart failure // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2010. — Vol. 48, No. 6. — P. 1187–1193.
- Sawzdargo M., Nguyen T., Lee D.K. et al. Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52,  $\psi$ GPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 1999. — Vol. 64, No. 2. — P. 193–198.
- Ryberg E., Larsson N., Sjögren S. et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 152, No. 7. — P. 1092–1101.
- Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Science*. — 1992. — Vol. 258, No. 5090. — P. 1946–1949.
- Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanuš L. et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 50, No. 1. — P. 83–90.
- Hanus L., Abu-Lafi S., Fride E. et al. 2-arachidonoyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2001. — Vol. 98, No. 7. — P. 3662–3665.
- Leggett J.D., Aspley S., Beckett S.R. et al. Oleamide is a selective endogenous agonist of rat and human CB1 cannabinoid receptors // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 141, No. 2. — P. 253–262.
- Milman G., Maor Y., Abu-Lafi S. et al. N-arachidonoyl L-serine, an endocannabinoid-like brain constituent with vasodilatory properties // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2006. — Vol. 103, No. 7. — P. 2428–2433.
- Gomes I., Grushko J.S., Golebiewska U. et al. Novel endogenous peptide agonists of cannabinoid receptors // *FASEB J.* — 2009. — Vol. 23, No. 9. — P. 3020–3029.
- Pertwee R.G. Endocannabinoids and their pharmacological actions. In: *Endocannabinoids* // Pertwee Roger G. (Ed.), *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2015. — No. 231. — P. 1–37.
- Holman E.A., Guijarro A., Lim J., Piomelli D. Effects of acute stress on cardiac endocannabinoids, lipogenesis, and inflammation in rats // *Psychosom. Med.* — 2014. — Vol. 76, No. 1. — P. 20–28.
- Tuma R.F., Steffens S. Targeting the endocannabinoid system to limit myocardial and cerebral ischemic and reperfusion injury // *Curr. Pharm. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 13, No. 1. — P. 46–58.
- Wagner J.A., Abesser M., Harvey-White J., Ertl G. 2-Arachidonoyl-glycerol acting on CB1 cannabinoid receptors mediates delayed cardioprotection induced by nitric oxide in rat isolated hearts // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 47, No. 5. — P. 650–655.
- Varga K., Wagner J.A., Bridgen D.T., Kunos G. Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension // *FASEB J.* — 1998. Vol. 12, No. 11. P. 1035–1044.

26. Cabral G.A., Ferreira G.A., Jamerson M.J. Endocannabinoids and the immune system in health and disease. In: Endocannabinoids // Pertwee Roger G. (Ed.) Handb. Exp. Pharmacol. — 2015. — No. 231. — P. 185–211.
27. Cascio M.G., Marini P. Biosynthesis and fate of endocannabinoids. In: Endocannabinoids // Pertwee Roger G. (Ed.), Handb. Exp. Pharmacol. — 2015. — No. 231. — P. 39–58.
28. Hollister L.E., Richards R.K., Gillespie H.K. Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexl in man // Clin. Pharmacol. Ther. — 1968. — Vol. 9, No. 6. — P. 783–791.
29. Domino E.F. Neropsychologic studies of marihuana. Some synthetic and natural THC derivates in animals and man // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1971. — No. 191. — P. 166–191.
30. Malit L.A., Johnstone R.E., Bourke D.I. et al. Intravenous  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol: Effects on ventilatory control and cardiovascular dynamics // Anesthesiology. — 1975. — Vol. 42, No. 6. — P. 666–673.
31. Dewey W.L., Jenkins J., O'Rourke T., Harris L.S. The effect of chronic administration of trans- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on behavior and the cardiovascular system of dogs // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. — 1972. — Vol. 198, No. 1. — P. 118–131.
32. Cavero I., Ertel R., Buckley J.P., Jandhyala B.S. Effects of (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahydrocannabinol on regional blood flow in anesthetized dogs // Eur. J. Pharmacol. — 1972. — Vol. 20, No. 3. — P. 373–376.
33. Perez-Reyes M., Timmons M.C., Lipton M.A. et al. Intravenous injection in man of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and 11-OH- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol // Science — 1972. — Vol. 177, No. 49. — P. 633–635.
34. Perez-Riyes M., Timmons M.C., Davis K.H., Wall E.M. A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabiniol, and cannabidiol // Experientia. — 1973. — Vol. 29, No. 11. — P. 1368–1369.
35. Cavero I., Buckley J.P., Jandhyala B.S. Hemodynamic and myocardial effects of (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahydrocannabinol in anesthetized dogs // Eur. J. Pharmacol. — 1973. — Vol. 24, No. 2. — P. 243–251.
36. Gorelick D.A., Goodwin R.S., Schwilke E. et al. Tolerance to effects of high-dose oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers // J. Anal. Toxicol. — 2013. — Vol. 37, No. 1. — P. 11–16.
37. Kaymakcalan S., Sivil S. Lack of tolerance to the bradycardic effect of D9-trans-tetrahydrocannabinol in rats // Pharmacology. — 1974. — Vol. 12, No. 4–5. — P. 290–295.
38. Adams M.D., Chait L.D., Earnhardt J.T. Tolerance to the cardiovascular effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in the rat // Br. J. Pharmacol. — 1976. — Vol. 56, No. 1. — P. 43–48.
39. Hine B., Torrelío M., Gershon S. Analgesic, heart rate, and temperature effects of D8-THC during acute and chronic administration to conscious rats // Pharmacology — 1977. — Vol. 15, No. 1. — P. 65–72.
40. Hine B. Morphine and D9-tetrahydrocannabinol: two-way cross tolerance for antinociceptive and heart-rate responses in the rat // Psychopharmacology. — 1985. — Vol. 87, No. 1. — P. 34–38.
41. Jandhyala B.S., Hamed A.T. Pulmonary and systemic hemodynamic effects of delta9-tetrahydrocannabinol in conscious and morphine-chloralose-anesthetized dogs: anesthetic influence on drug action // Eur. J. Pharmacol. — 1978. — Vol. 53, No. 1. — P. 63–68.
42. Stark P., Dews P.B. Cannabinoids. II. Cardiovascular effects // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1980. — Vol. 214, No. 1. — P. 131–138.
43. Kawasaki H., Watanabe S., Ueki S. Effects of chronic administration of delta 9-tetrahydrocannabinol on the cardiovascular system, and pressor and behavioral responses to brain stimulation in freely moving rats // Eur. J. Pharmacol. — 1980. — Vol. 65, No. 1. — P. 63–69.
44. Friedman E., Gershon S., Hine B., Torrelío M. Cardiovascular effects of D9-tetrahydrocannabinol in conscious and anesthetized dogs // Br. J. Pharmacol. — 1977. — Vol. 59, No. 4. — P. 561–563.
45. Маслов Л.Н., Хедрик Дж.П., Мешоулам Р. и др. Роль транс-активации рецепторов в кардиопротекторных эффектах прекодиционирования и посткодиционирования // Рос. физиол. журн. — 2012. — Т. 98, № 3. — С. 305–317.
46. Cavero I., Lokhandwala M.F., Buckley J.P., Jandhyala B.S. The effect of (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahydrocannabinol on myocardial contractility and venous return in anesthetized dogs // Eur. J. Pharmacol. — 1974. — Vol. 29, No. 1. — P. 74–82.
47. Aronow W.S., Cassidy J. Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris // N. Engl. J. Med. — 1974. — Vol. 291, No. 2. — P. 65–67.
48. Vivan J.A., Kishioka S., Butelman E.R. et al. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys: antagonist effects of SR 141716A // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — Vol. 286, No. 2. — P. 697–703.
49. Vidrio H., Sanchez-Salvatori M.A., Medina M. Cardiovascular effects of (-)-11-OH-D8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1996. — Vol. 28, No. 2. P. 332–336.
50. Pertwee R.G. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands // Curr. Med. Chem. — 1999. — Vol. 6, No. 8. — P. 635–664.
51. Lake K.D., Compton D.R., Varga K., Martin B.R., Kunos G. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats is mediated by CB1-like cannabinoid receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1997. — Vol. 81, No. 3. — P. 1030–1037.
52. Krylatov A.V., Maslov L.N., Ermakov S.Yu. et al. Significance of cardiac cannabinoid receptors in regulation of cardiac rhythm, myocardial contractility, and electrophysiologic process in heart // Biol. Bull. — 2007. — Vol. 34, No. 1. — P. 28–35.
53. Malinowska B., Kwolek G., Gothert M. Anandamide and methanandamide induce both vanilloid VR1- and cannabinoid CB1 receptor-mediated changes in heart rate and blood pressure in anaesthetized rats // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001. — Vol. 364, No. 6. — P. 562–569.
54. Gardiner S.M., March J.E., Kemp P.A., Bennett T. Complex regional haemodynamic effects of anandamide in conscious rats // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 135, No. 8. — P. 1889–1896.
55. Pacher P., Batkai S., Kunos G. Haemodynamic profile and responsiveness to anandamide of TRPV1 receptor knock-out mice // J. Physiol. — 2004. — Vol. 558, Pt. 2. — P. 647–657.
56. Zuurman L., Passier P.C., de Kam M. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of the intravenously administered CB1 receptor agonist Org 28611 in healthy male volunteers // J. Psychopharmacol. — 2009. — Vol. 23, No. 6. — P. 633–644.
57. Stanley C.P., Hind W.H., Tufarelli C., O'Sullivan S.E. Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation // Cardiovasc. Res. — 2015. — Vol. 107, No. 4. — P. 568–578.
58. AlSuleimani Y.M., Hiley C.R. The GPR55 agonist lysophosphatidylinositol relaxes rat mesenteric resistance artery and induces  $Ca^{2+}$  release in rat mesenteric artery endothelial cells // Br. J. Pharmacol. — 2015. — Vol. 172, No. 12. — P. 3043–3057.
59. O'Sullivan S.E. Endocannabinoids and the cardiovascular system in health and disease. In: Endocannabinoids // Pertwee, Roger G. (Ed.), Handb. Exp. Pharmacol. — 2015. — Vol. 231. — P. 393–422.

Поступила 18.01.2017

### Сведения об авторах

**Крылатов Андрей Владимирович\***, канд. мед. наук, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru.

**Серебров Владимир Юрьевич**, докт. мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, профессор кафедры биотехнологии и органической химии Института высоких технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета.  
Адреса: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.  
E-mail: serebrov@ssmu.ru.

**Ваизова Ольга Евгеньевна**, докт. мед. наук, профессор кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета.  
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
E-mail: vaizova@mail.ru.

**Дьякова Елена Юрьевна**, докт. мед. наук, профессор кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры Национального исследовательского Томского государственного университета.  
Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.  
E-mail: adyakova@yandex.ru.