

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ / REVIEWS AND LECTURES

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-7-10
УДК 616.12-008.318+616.839+663.99

КАННАБИНОИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА (ЧАСТЬ II)

А. В. Крылатов^{1*}, В. Ю. Серебров^{2,3}, О. Е. Ваизова³, Е. Ю. Дьякова⁴

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

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Российская Федерация

³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

⁴ Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

Экспериментальные исследования показали, что каннабиноиды вызывают гипотензию и брадикардию, которые являются следствием стимуляции каннабиноидных СВ1-рецепторов. Каннабиноид-индуцированная брадикардия является результатом симпатолитического и ваготонического действия каннабиноидов.

Ключевые слова: каннабиноиды, сердце, вегетативная нервная система

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Крылатов А. В., Серебров В. Ю., Ваизова О. Е., Дьякова Е. Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть II). Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 7–10. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-7-10

CANNABINOIDERGIC REGULATION OF FUNCTIONAL STATE OF HEART (PART II)

A. V. Krylatov^{1*}, V. Yu. Serebrov^{2,3}, O. E. Vaizova³, E. Yu. Dyakova⁴

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁴ National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Experimental studies showed that cannabinoids evoke hypotension and bradycardia, which are the result of the stimulation of the cannabinoid CB1 receptor. Cannabinoid-induced bradycardia is the result of sympatholytic and vagotonic action of cannabinoids.

Keywords: cannabinoids, heart, autonomic nervous system, signaling

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Krylatov A. V., Serebrov V. Yu., Vaizova O. E., Dyakova E. Yu. Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part II). Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 7–10. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-7-10

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что Δ^9 -тетрагидроканнабинол (Δ^9 -ТТК) вызывает тахикардию у человека и у ненаркотизированных собак [1–4]. У наркотизированных собак Δ^9 -ТТК способствует появлению брадикардии [5]. У наркотизированных и бодрствующих крыс и кроликов этот каннабиноид способствовал снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) [6–8]. Эксперименты *in vivo* показывают, что Δ^9 -ТТК оказывает отрицательный инотропный эффект [9]. Гипотензия и брадикардия являются следствием стимуляции СВ1-

рецепторов [10, 11]. Эндогенные каннабиноиды не участвуют в регуляции ЧСС и артериального давления (АД) у интактных животных [12]. Каннабиноид-индуцированная гипотензия может быть результатом прямого действия агонистов СВ-рецепторов на сосуды [13–15].

Роль вегетативной нервной системы в кардиоваскулярных эффектах каннабиноидов

В экспериментах на наркотизированных кошках было показано, что Δ^9 -ТТК при внутривенном введении

вызывает гипотензию и брадикардию, которые сохраняются у ваготомированных животных [16]. Перерезка шейного отдела спинного мозга и денервация сердца устраняют Δ^9 -ТГК-индуцированную брадикардию при сохранении гипотензивного эффекта. Введение Δ^9 -ТГК в боковой желудочек мозга вызывает снижение ЧСС, но оно наступает только через 30 мин после интрацеребровентрикулярного введения каннабиноида. Достоверного снижения АД после интрацеребровентрикулярного введения Δ^9 -ТГК авторы не обнаружили. Эксперименты с исследованием нейротрансмиссии в верхнем шейном и звездчатом ганглии показали, что Δ^9 -ТГК не влияет на увеличение ЧСС, вызванное стимуляцией преганглионарных и постганглионарных волокон. Δ^9 -ТГК не влияет на гипертензивный эффект норадреналина. Δ^9 -ТГК снижал спонтанную биоэлектрическую активность нижнего сердечного нерва [16]. Авторы полагают, что снижение ЧСС и АД, вызванное Δ^9 -ТГК, у кошек связано с ослаблением активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Брадикардия связана с активацией центральных СВ-рецепторов. Локализация СВ-рецепторов, обеспечивающих гипотензивный эффект, осталась неясной. Парасимпатическая вегетативная нервная система не играет существенной роли в реализации кардиоваскулярных эффектов каннабиноидов у кошек [16]. У собак ваготомия ослабляла, но не устраняла Δ^9 -ТГК-индуцированную брадикардию [17]. Внутривенное введение Δ^9 -ТГК вызывало увеличение сопротивления легочных сосудов, которое не отмечалось после двусторонней ваготомии или введения ганглиоблокатора гексаметония [18]. Авторы пришли к заключению, что указанный эффект Δ^9 -ТГК является рефлексогенным и зависит от активации афферентных волокон *n. vagus*. Внутривенное введение агониста СВ1- и СВ2-рецепторов HU-210 вызывает у крыс гипотензию и брадикардию [19]. Гипотензия сохранялась в течение 2 ч, а брадикардия — в течение 8 ч. Предварительная ваготомия или введение 6-гидроксидопамина, который истощает депо эндогенных катехоламинов, не влияли на HU-210-индуцированную гипотензию. Ваготомия устраняла брадикардию, но этот эффект отмечался только через 60 мин после инъекции HU-210; 6-гидроксидопамин усиливал брадикардию, вызванную инъекцией HU-210. Каннабиноид блокировал рефлексорную брадикардию, вызванную инъекцией норадреналина [19]. Эти факты говорят о том, что HU-210-индуцированная гипотензия частично зависит от усиления тонуса *n. vagus*. Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о том, что HU-210 подавляет барорефлекс. Последний эффект, по-видимому, связан с активацией периферических СВ1-рецепторов, поскольку микроинъекция анандамида в *n. tractus solitarius* усиливает барорефлекс [20].

Следовательно, каннабиноид-индуцированная брадикардия является результатом симпатолитического и ваготонического действия каннабиноидов.

В экспериментах на трабекулах, изолированных из ушка предсердия человека, которое предварительно инкубировали с [3 H]-норадреналином, было показано, что

каннабиноиды CP55940, HU-210 и анандамид ингибируют освобождение норадреналина, вызванное электростимуляцией трабекул [21]. Эффект не проявлялся в условиях блокады СВ1-рецепторов препаратами SR141716A и LY320135. Авторы полагают, что каннабиноиды ингибируют освобождение норадреналина, действуя на пресинаптические СВ1-рецепторы, расположенные на симпатических терминалях [21]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце было показано, что анандамид и HU-210 ингибируют выброс норадреналина, вызванный электрической стимуляцией восходящей аорты [22]. Селективный антагонист СВ1-рецепторов AM251 устранял этот эффект названных каннабиноидов. 2-Арахидоноилглицерол в присутствии индометацина (ингибитор синтеза простагландинов), напротив, усиливал освобождение норадреналина. Препарат AM251 устранял этот эффект. Представленные данные указывают на то, что каннабиноиды, действуя на СВ1-рецепторы, могут как ингибировать, так и стимулировать освобождение норадреналина из симпатических нервов, иннервирующих сердце. Причину этого противоречия авторы исследования не объясняют. В экспериментах на изолированном предсердии морской свинки, предварительно «нагруженном» [3 H]-норадреналином, было показано, что WIN55212-2 ингибирует освобождение норадреналина, вызванное электростимуляцией предсердия [23]. Антагонист СВ1-рецепторов римонабант устранял этот эффект WIN55212-2.

Представленные данные свидетельствуют о том, что активация пресинаптических СВ1-рецепторов, расположенных на симпатических терминалях, иннервирующих сердце, ведет к ингибированию освобождения из них норадреналина.

К сходным выводам пришли участники исследования, которое проводилось на спинальных кроликах с электростимуляцией симпатических нервов, иннервирующих сердце [24]. Каннабиноиды WIN55212-2 и CP55940 при внутривенном введении ингибировали повышение ЧСС. Этот эффект каннабиноидов не проявлялся в условиях блокады СВ1-рецепторов антагонистом SR141716A. Однако WIN55212-2 не влиял на тахикардию, вызванную инъекцией агониста β -адренорецепторов изопротеренола. В следующей серии экспериментов осуществляли электрическую стимуляцию преганглионарных волокон *n. vagus*. Каннабиноиды WIN55212-2 и CP55940 дозозависимо ингибировали вагусную брадикардию. Антагонист СВ1-рецепторов SR141716A устранял этот эффект каннабиноидов. По мнению авторов работы [24], каннабиноиды, действуя на СВ1-рецепторы, ингибируют симпатическое и парасимпатическое влияние на сердце. Антиадренергический эффект каннабиноидов связан с активацией пресинаптических СВ1-рецепторов. По мнению авторов исследования, ваготоническое действие каннабиноидов может быть результатом влияния этих препаратов на пре- и постганглионарные нейроны. Сходные данные были получены в экспериментах на спинальных крысах [25]. Электрическая стимуляция преганглионарных сим-

патических нервов, инъекция никотина или изопротеренола на фоне введения атропина вызывали тахикардию. Тахикардия, вызванная стимуляцией симпатических нервов, устранялась введением каннабиноидов WIN55212-2 и CP55940. Каннабиноиды уменьшали никотин-индуцированную тахикардию, но не влияли на изопротеренол-стимулируемую тахикардию. Антагонист CB1-рецепторов SR141716A устранял указанные эффекты каннабиноидов. Электростимуляция вагуса на фоне введения пропранолола или инъекция агониста М-холинорецепторов метахолина вызывали снижение ЧСС. Каннабиноиды не влияли на вагусную брадикардию [25]. Настоящие данные указывают на то, что постганглионарные симпатические нервы, иннервирующие сердце, содержат пресинаптические рецепторы, активация которых ингибирует нейрогенную тахикардию. Парасимпатические нервы, иннервирующие сердце, по мнению авторов [25], не содержат каннабиноидных рецепторов. Установлено, что брадикардия, вызванная введением анандамида ненаркотизированным крысам, чувствительна к атропину, что говорит об участии п. vagus в ее реализации [26].

Известно, что эндогенные каннабиноиды и большинство синтетических СВ-агонистов являются гидрофобными соединениями, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Следовательно, сердечно-сосудистые эффекты каннабиноидов могут быть следствием активации СВ-рецепторов в вегетативных центрах головного мозга. Собакам имплантировали катетер в cisterna magna [27]. Ненаркотизированным животным вводили интрацестернально каннабиноиды WIN55212-2 и CP55940. Оба каннабиноида дозозависимо увеличивали активность симпатического нерва, иннервирующего почки, повышали уровень норадреналина в плазме крови и снижали ЧСС. Внутривенное введение антагониста СВ1-рецепторов SR141716A устраняло эти эффекты [27]. Эти факты говорят о том, что стимуляция центральных СВ1-рецепторов в ядрах ствола мозга приводит к активации симпатoadреналовой системы. К сожалению, авторы не выяснили роль вегетативной нервной системы в каннабиноид-индуцированной брадикардии.

Заключение

Таким образом, каннабиноид-индуцированная брадикардия является результатом симпатолитического и ваготонического действия каннабиноидов. Симпатолитическое действие каннабиноидов является следствием активации пресинаптических СВ1-рецепторов, локализованных на терминалах симпатических нервов, иннервирующих сердце. Стимуляция центральных СВ1-рецепторов в ядрах ствола мозга, напротив, приводит к активации симпатoadреналовой системы. В литературе отсутствуют данные о наличии СВ1-рецепторов на эфферентных терминалах п. vagus в сердце. Локализация СВ-рецепторов, обеспечивающих ваготонический эффект каннабиноидов, остается неясной.

Статья подготовлена при поддержке РФФИ, грант 16-04-00192.

Литература / References

- Dewey W.L., Jenkins J., O'Rourke T., Harris L.S. The effect of chronic administration of trans- Δ^9 -tetrahydrocannabinol on behavior and the cardiovascular system of dogs / *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1972; 198(1): 118–131.
- Domino E.F. Neurophysiologic studies of marihuana. Some synthetic and natural THC derivatives in animals and man / *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1971; (191): 166–191.
- Hollister L.E., Richards R.K., Gillespie H.K. Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexl in man / *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1968; 9(6): 783–791.
- Malit L.A., Johnstone R.E., Bourke D.I., Kulp R.A., Klein V., Smith T.C. Intravenous Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Effects on ventilatory control and cardiovascular dynamics / *Anesthesiology*. 1975; 42(6): 666–673.
- Cavero I., Ertel R., Buckley J.P., Jandhyala B.S. Effects of (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol on regional blood flow in anesthetized dogs / *European Journal of Pharmacology*. 1972; 20(3): 373–376.
- Adams M.D., Chait L.D., Earnhardt J.T. Tolerance to the cardiovascular effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the rat / *British Journal of Pharmacology*. 1976; 56(1): 43–48.
- Kaymakcalan S., Sivil S. Lack of tolerance to the bradycardic effect of Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol in rats / *Pharmacology*. 1974; 12(4–5): 290–295.
- Stark P., Dews P.B. Cannabinoids. II. Cardiovascular effects / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1980; 214(1): 131–138.
- Cavero I., Lokhandwala M.F., Buckley J.P., Jandhyala B.S. The effect of (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol on myocardial contractility and venous return in anesthetized dogs / *European Journal of Pharmacology*. 1974; 29(1): 74–82.
- 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 / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997; 281(3): 1030–1037.
- Vivan J.A., Kishioka S., Butelman E.R., Broadbear J., Lee K.O., Woods J.H. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys: antagonist effects of SR 141716A / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998; 286(2): 697–703.
- Krylatov A.V., Maslov L.N., Ermakov S.Yu., Lasukova O.V., Barzakh E.I., Crawford D., Pertwee R.G. Significance of cardiac cannabinoid receptors in regulation of cardiac rhythm, myocardial contractility, and electrophysiologic process in heart / *Biology Bulletin*. 2007; 34(1): 28–35. DOI: 10.1134/S1062359007010049.
- 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 / *British Journal of Pharmacology*. 2015; 172(12): 3043–3057. DOI: 10.1111/bph.13107.
- Stanley C.P., Hind W.H., Tufarelli C., O'Sullivan S.E. Cannabinoid causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation / *Cardiovascular Research*. 2015; 107(4): 568–578. DOI: 10.1093/cvr/cvv179.
- Stanley C., O'Sullivan S.E. Vascular targets for cannabinoids: animal and human studies / *British Journal of Pharmacology*. 2014; 171(6): 1361–1378. DOI: 10.1111/bph.12560.
- Vollmer R.R., Cavero I., Ertel R.J., Solomon T.A., Buckley J.P. Role of central autonomic nervous system in the hypotension and bradycardia induced by (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol / *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1974; 26(3): 186–192.
- Bright T.P., Farber M.O., Brown D.J., Forney R.B. Cardiopulmonary toxicity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the anesthetized dog / *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1975; 31(1): 100–106.
- 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 / *European Journal of Pharmacology*. 1978; 53(1): 63–68.
19. Vidrio H., Sanchez-Salvatori M.A., Medina M. Cardiovascular effects of (-)-11-OH- Δ^8 -tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats / *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1996; 28(2): 332–336. DOI: 10.1097/00005344-199608000-00022.
 20. Seagard J.L., Dean C., Patel S., Rademacher D.J., Hopp F.A., Schmelting W.T., Hillard C.J. AEA content and interaction of endocannabinoid/GABA modulatory effects in the NTS on baroreflex-evoked sympathoinhibition / *American Journal of Physiology Heart Circulation Physiology*. 2004; 286(3): 992–1000. DOI: 10.1152/ajpheart.00870.2003.
 21. Molderings G.J., Likungu J., Gothert M. Presynaptic cannabinoid and imidazole receptors in the human heart and their potential relationship / *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1999; 360(2): 157–164. DOI: 10.1007/s002109900043.
 22. Kurihara J., Nishigaki M., Suzuki S., Okubo Y., Takata Y., Nakane S., Sugiura T., Waku K., Kato H. 2-Arachidonoylglycerol and anandamide oppositely modulate norepinephrine release from the rat heart sympathetic nerves / *Japanese Journal of Pharmacology*. 2001; 87(1): 93–96. DOI: 10.1254/jjp.87.93.
 23. Kurz C.M., Gottschalk C., Schlicker E., Kathmann M. Identification of a presynaptic cannabinoid CB1 receptor in the guinea-pig atrium and sequencing of the guinea-pig CB1 receptor / *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2008; 59(1): 3–15.
 24. Szabo B., Nordheim U., Niederhoffer N. Effects of cannabinoids on sympathetic and parasympathetic neuroeffector transmission in the rabbit heart / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001; 297(2): 819–826.
 25. Malinowska B., Piszcz J., Koneczny B., Hryniewicz A., Schlicker E. Modulation of the cardiac autonomic transmission of pithed rats by presynaptic opioid OP4 and cannabinoid CB1 receptors / *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2001; 364(3): 233–241. DOI: 10.1007/s002100100450.
 26. Gardiner S.M., March J.E., Kemp P.A., Bennett T. Complex regional haemodynamic effects of anandamide in conscious rats / *British Journal of Pharmacology*. 2002; 135(8): 1889–1896. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704649.
 27. Niederhoffer N., Szabo B. Cannabinoids cause central sympatho-excitation and bradycardia in rabbits / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000; 294(2): 707–713.

Поступила 18.01.2017

Received January 18.2017

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, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru.

Серебров Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биотехнологии и органической химии Института высоких технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Адреса: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2; 634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, 30.

E-mail: serebrov@ssmu.ru.

Ваизова Ольга Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: vaizova@mail.ru.

Дьякова Елена Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры Национального исследовательского Томского государственного университета.

Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: adyakova@yandex.ru.

Information about the authors

Krylatov Andrey V.*, Cand. Sci. (Med.), Laboratory Assistant Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation.

E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru.

Serebrov Vladimir Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University; Professor of the Department of Biotechnology and Organic Chemistry, Institute of High Technologies, National Research Tomsk Polytechnic University.

Addresses: 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050; 30, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: serebrov@ssmu.ru.

Vaizova Olga E., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Siberian State Medical University.

Address: 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: vaizova@mail.ru.

Dyakova Elena Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Sport and Health Tourism, Sports Physiology and Medicine, Faculty of Physical Education, National Research Tomsk State University.

Address: 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: adyakova@yandex.ru.