

Received: 2013.06.26
Accepted: 2014.03.31
Published: 2014.06.12

Znaczenie endokannabinoidu 2-arachidonyloglicerolu w fizjologii i patofizjologii układu krążenia*

Role of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in the
physiology and pathophysiology of the cardiovascular system

Piotr Karabowicz, Emilia Grzęda, Marta Baranowska-Kuczko, Barbara Malinowska

Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Kannabinoidy – substancje pochodzące z *Cannabis sativa* var. *indica* są używane w celach rekreacyjnych i leczniczych od tysięcy lat. Zalicza się do nich także ligandy syntetyczne oraz syntetyzowane w organizmach człowieka i zwierząt endokannabinoidy. Wśród tej ostatniej grupy najlepiej jest zbadany anandamid. W ostatnich latach coraz większe znaczenie przypisuje się innej endogennej cząsteczce – 2-arachidonyloglicerolowi (2-AG). Związek ten odgrywa znaczącą rolę w regulacji układu krążenia przez bezpośrednie lub pośrednie, za pomocą swoich metabolitów, oddziaływanie na naczynia krwionośne i/lub pracę serca. Sugeruje się, że 2-AG jest zaangażowany w patomechanizm różnego rodzaju wstrząsu i miażdżycy, co może wskazywać na nowe punkty uchwytu działania leków. Istnieje jednak potrzeba prowadzenia dalszych intensywnych badań nad funkcją 2-AG ze względu na jego szybki metabolizm oraz często przeciwstawne skutki działania zależne od modelu doświadczalnego.

Słowa kluczowe:

2-arachidonyloglicerol · anandamid · endokannabinoidy · układ krążenia

Summary

Cannabinoids, the active ingredients of *Cannabis sativa* var. *indica*, have been used by humans as recreational and therapeutic agents for thousands of years. This group of substances also includes synthetic ligands and, synthesized in the body of humans and animals, endocannabinoids. The best known compound classified as an endogenous cannabinoid is anandamide. However, recent studies show that another compound of this group, 2-arachidonoylglycerol (2-AG), also performs many important functions in the organism. 2-Arachidonoylglycerol plays an important role in the regulation of the circulatory system via direct and/or indirect, through their metabolites, effects on blood vessels and/or heart. Accumulating evidence reveals that 2-AG is involved in the pathogenesis of various shocks and atherosclerosis. Thus, it may be a novel attractive therapeutic target. However, because of rapid metabolism and opposite effects dependent on the experimental model, the function of 2-AG still remains to be established.

Key words:

2-arachidonoylglycerol · anandamide · endocannabinoids · cardiovascular system

*Praca została sfinansowana z programu statutowego nr 123-13883F Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1108875>

Word count: 4623

Tables: 1

Figures: 2

References: 109

Adres autora: mgr Piotr Karabowicz, Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2A; 15-089 Białystok; e-mail: p.karabowicz@gmail.com

Wykaz skrótów: **2-AG** – 2-arachidonyloglicerol; **ABHD4** – α,β -hydrolaza 4; **ABHD6** – α,β -hydrolaza 6; **ABHD12** – α,β -hydrolaza 12; **AEA** – anandamid; **Ang II** – angiotensyna II; **CGRP** – peptyd pochodny genu kalcytoniny; **COX** – cyklooksygenaza; **DAG** – diacyloglicerol; **DAGL α** – lipaza diacyloglicerolowa α ; **DAGL β** – lipaza diacyloglicerolowa β ; **Δ^9 -THC** – Δ^9 -tetrahydrokannabinol; **FAAH** – hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych; **GP-AEA** – glicerofosfoanandamid; **GPDE1** – glicerofosfodiesteraza 1; **LDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości; **L-NAME** – ester metylowy N $^{\omega}$ -nitro-L-argininy; **LOX** – lipo-oksigenaza; **lyso-NArPE** – lyso-N-arachidonylofosfatydyloetanoloamina; **lyso-P** – lyso-fosfataza; **lyso-PL** – lyso-fosfolipid; **lyso-PLC** – lyso-fosfolipaza C; **lyso-PLD** – specyficzna lyso-fosfolipaza D; **MAFP** – fluorofosforan metylowoarachidonylowy; **MAGL** – lipaza monoacyloglicerolowa; **NAAA** – kwaśna amidaza hydrolizująca N-acylowaną etanolaminę; **NArPE** – N-arachidonylofosfatydyloetanoloamina; **NMDA** – kwas N-metylo-D-asparaginowy; **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **P-450** – cytochrom P-450; **PLA1** – fosfolipaza A1; **PLA2** – fosfolipaza A2; **PLC** – fosfolipaza C; **PLD** – fosfolipaza D; **PVN** – jądro przykomorowe podwzgórza; **TP** – receptory dla tromboksanu A $_2$; **TXA $_2$** – tromboksan A $_2$.

WSTĘP

Kannabinoidy to związki zdolne do łączenia się z receptorami kannabinoidowymi. Od tysiącleci były używane przez ludzi nie tylko ze względu na swe właściwości narkotyczne, ale także jako środki skuteczne w leczeniu malarii, jaskry, zaparc, nadciśnienia, astmy oskrzelowej, a także bólów reumatycznych i porodowych [78]. Przez wiele lat ich jedynym źródłem była marihuana pozyskiwana z konopi indyjskiej *Cannabis sativa* var *indica*. Dwadzieścia lat temu okazało się, że kannabinoidy występują również w organizmach człowieka i zwierząt. Spośród kilku do tej pory zidentyfikowanych endokannabinoidów, najlepiej poznano wyizolowany po raz pierwszy z mózgu świni anandamid (AEA) [11]. Jego nazwa pochodzi od staroindyjskiego słowa „ananda” oznaczającego błogość. W 1995 r. dwie grupy opublikowały doniesienia o nowej endogennej cząsteczce, która ma powinowactwo do receptorów kannabinoidowych, a mianowicie 2-arachidonyloglicerolu (2-AG) [53,92].

Obecnie kannabinoidy dzieli się na trzy grupy [70]: (1) fitokannabinoidy, do których zaliczamy m.in. Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC) – główny aktywny składnik marihuany, (2) endokannabinoidy (w tym oprócz anandamidu i 2-AG, eter noladyny czyli eterowa pochodna 2-AG, palmityletanolamid oraz wiroadamina), a także (3) kannabinoidy syntetyczne (np. WIN55212-2, CP55940 czy HU210).

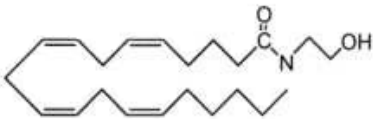
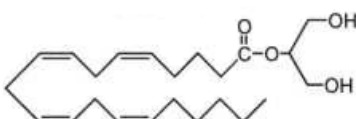
Na rycinach 1 i 2 przedstawiono główne elementy układu endokannabinoidowego. Należą do niego: (1) receptory kannabinoidowe CB $_1$ i CB $_2$, (2) ich endogenne agonści oraz

(3) enzymy odpowiedzialne za syntezę i biodegradację endokannabinoidów [46,58,70]. Zalicza się do nich także transportery endokannabinoidów. Jednak są jeszcze mało poznane i dlatego nie będą omawiane w pracy.

Zarówno AEA jak i 2-AG, a także pozostałe składowe układu endokannabinoidowego zlokalizowano nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), ale także w wielu innych tkankach obwodowych człowieka i zwierząt doświadczalnych [88,89]. Należy jednak podkreślić, że 2-AG występuje w wyższym stężeniu niż AEA zarówno w mózgu jak i na obwodzie (tabela 1) [13]. Obwodowym źródłem endokannabinoidów mogą być komórki śródbłonna, okołonaczyniowe neurony, płytki krwi, granulocyty i makrofagi, szczegółowo omówione w dalszej części pracy, a także komórki tkanki tłuszczowej [24,65,66,67].

Obecność wszystkich elementów układu endokannabinergicznego potwierdzono również w układzie krwionośnym człowieka [39,44]. Występowanie receptorów CB $_1$ stwierdzono w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych oraz komórkach śródbłonna człowieka [90], a także w komórkach mięśnia sercowego [100]. Receptory CB $_2$ zlokalizowano w mięśniu sercowym [60] oraz w komórkach śródbłonna i mięśni gładkich ludzkich naczyń wieńcowych [74,75]. W ludzkim sercu potwierdzono również obecność anandamidu oraz enzymu odpowiedzialnego za jego degradację – hydrolazy amidów kwasów tłuszczowych (fatty acid amide hydrolase – FAAH) [9,65,106].

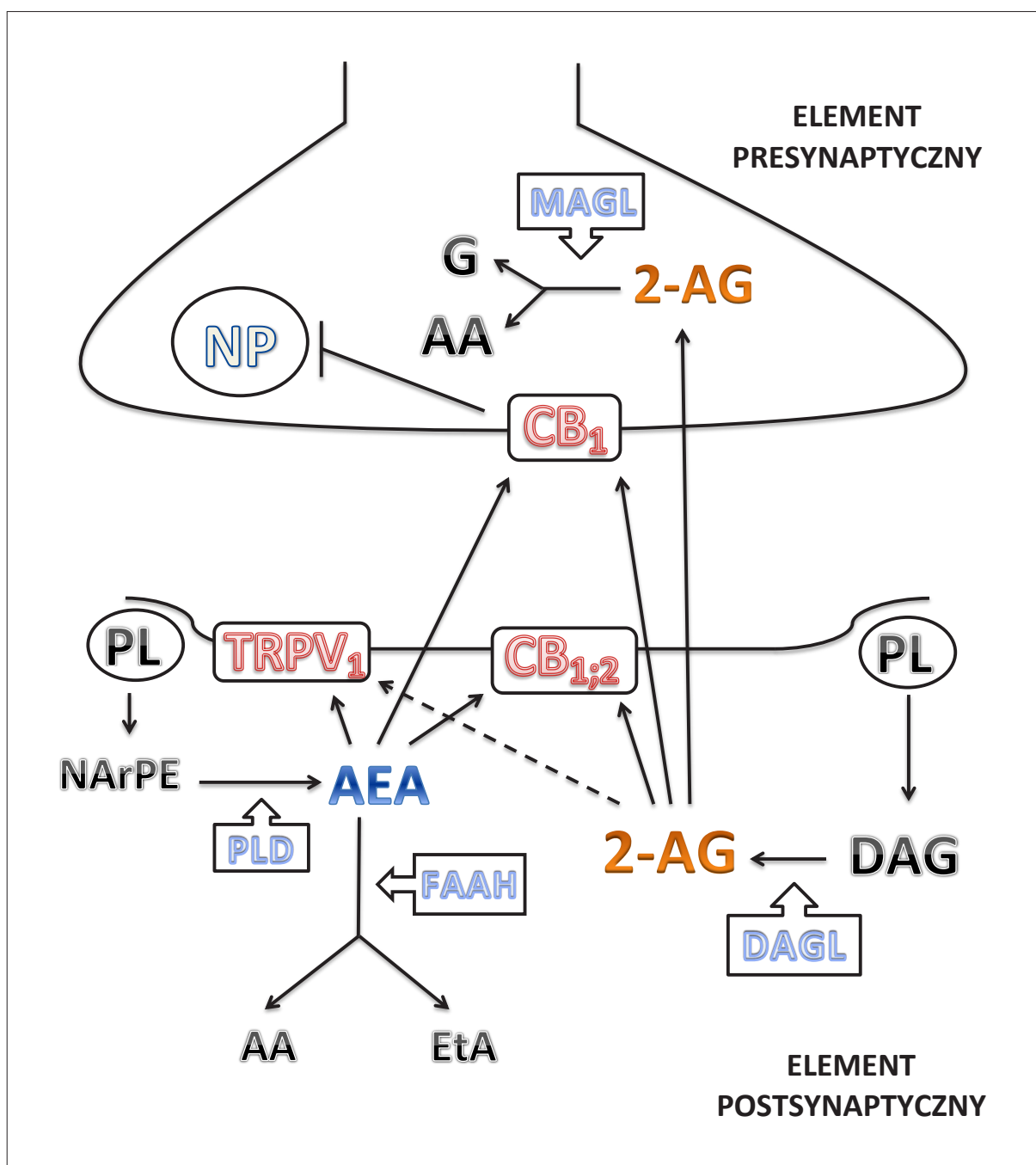
Tabela 1. Anandamid (AEA) i 2-arachidonylglicerol (2-AG) w fizjologii i patofizjologii układu krążenia

Wzór strukturalny	AEA		2-AG	
				
			Piśmiennictwo	
Powinowactwo	receptory CB1	61-543 K _i /nM	58,3 Ki/nM, 472 K _i /nM	[7, 28, 53]
	receptory CB2	279- 1940 K _i /nM	145 Ki/nM, 1400 K _i /nM	[7, 28, 53]
Przykładowe wartości stężenia endokannabinoidów w warunkach fizjologicznych				
Tkanka	Gatunek	AEA	2-AG	
Osocze	szczur	0,8- 5,2 nM	12 nM	[21, 22, 37, 50]
Osocze	mysz	1,1-1,9 nM	43,4 nM	[46, 64]
Osocze	człowiek	0,4- 4,6 nM	0,6-18,7 nM	[4, 17, 19, 64]
Tkanka tłuszczowa	człowiek	0,034-0,04 μmol/kg tkanki	6 μmol/kg tkanki	[1]
Serce	szczur	0,025-0,08 μmol/kg tkanki	5,2 μmol/kg tkanki	[36, 100]
Mózg	szczur	0,001-0,1 μmol/kg tkanki	2-30 μmol/kg tkanki	[107]
Mózg	mysz	0,01 μmol/kg tkanki	13,4 μmol/kg tkanki	[35]
Mózg	człowiek	0,0043 μmol/kg tkanki	1,1 μmol/kg tkanki	[71]
Przysadka	człowiek	0,0146 – 0,0281 μmol/kg tkanki	0,3 – 1,3 μmol/kg tkanki	[68]
Zmiany stężenia endokannabinoidów w warunkach patofizjologicznych				
Wstrząs septyczny	szczur	↑ makrofagi	↑ płytki 3x	[98]
Wstrząs septyczny	człowiek	↑ osocze 4x	↑ osocze 3x	[105]
Wstrząs septyczny	człowiek	↑ osocze 5x	↑ osocze 70x	[33]
Marskość wątroby	szczur	↑ serce 3x	serce – bez zmian	[5]
Ostre niedokrwienie serca	szczur	↑ wątroba 3x	↑ wątroba 6x	[5]
	człowiek	↑ monocyty i płytki ↑ osocze 11x	↑ monocyty i płytki nieoznaczalne	[101] [45]
Przewlekła niewydolność serca	człowiek	↑ osocze 3x	↑ osocze 7x	[106]

↑ - wzrost; x – określenie wielokrotności wzrostu

Skutki biologiczne kannabinoidów u ludzi i zwierząt są związane głównie z rozmieszczeniem swoistych dla nich receptorów w OUN i obejmują wpływ na stany emocjonalne, pobieranie pokarmu, procesy pamięci i aktywność psychomotoryczną [62,66,69]. O olbrzymim znaczeniu układu endokannabinoidowego świadczy to, że zmiana jego aktywności ma potencjalne znaczenie terapeutyczne w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, otyłości,

zespołu metabolicznego, bólu, uzależnienia od alkoholu etylowego i nikotyny, nowotworów, zapalenia, indukowanych chemioterapią wymiotów i nudności, chorób przewodu pokarmowego, astmy czy osteoporozy [55,66]. Dużą nadzieję wiąże się z przyszłym zastosowaniem ligandów receptorów kannabinoidowych oraz inhibitorów FAAH i lipazy monoacyloglicerolowej (MAGL) w chorobach układu krążenia [66,67].

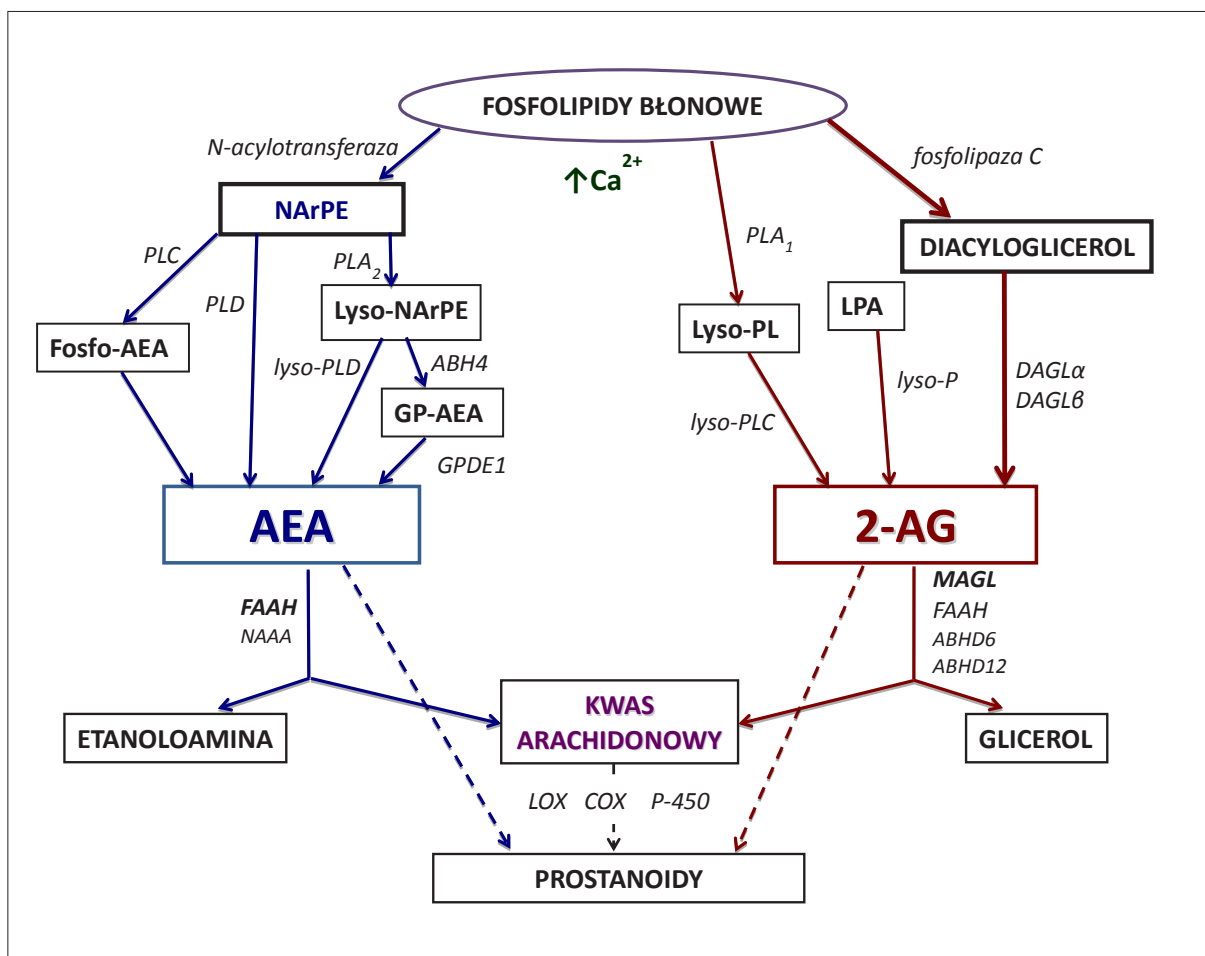


Ryc. 1. Receptorowe mechanizmy działania, powstawania oraz degradacji 2-arachidonyloglicerolu i anandamidu; 2-AG – 2-arachidonyloglicerol; AA – kwas arachidonowy; AEA – anandamid; CB₁ – receptory kannabinoidowe typu 1; CB₂ – receptory kannabinoidowe typu 2; DAG – diacyloglicerol; DAGL – lipaza diacyloglicerolowa; EtA – etanoloamina; FAAH – hydrolaza amidowa kwasów tłuszczowych; G – glicerol; MAGL – lipaza monoacyloglicerolowa; NArPE – N-arachidonylofosfatydyloetanoloamina; NP – neuroprzeźnik; PL – fosfolipidy; PLD – fosfolipaza D; TRPV₁ – receptor waniloidowy TRPV1

RECEPTORY KANNABINOIDOWE

Kannabinoidy oddziałują na organizm głównie za pośrednictwem receptorów kannabinoidowych CB₁ [51] i CB₂ [61], sprzężonych z białkiem G_{i/o}. Receptory kannabinoidowe CB₁ są umiejscowione przede wszystkim presynaptycznie w błonie komórkowej neuronów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (ryc. 1). Ich pobudzenie

hamuje uwalnianie wielu neuroprzeźników, tj. acetylcholino, noradrenaliny, dopaminy, serotoniny, glutamianu czy kwasu γ-aminomasłowego [79]. Receptory kannabinoidowe CB₂ występują głównie na powierzchni komórek układu odpornościowego, a zwłaszcza limfocytów typu B, makrofagów i monocytów. Ich aktywacja powoduje zahamowanie uwalniania prozapalnych i zwiększenia uwalniania przeciwzapalnych cytokin [56].



Ryc. 2. Podstawowe mechanizmy zaangażowane w biosyntezę i rozpad endokannabinoidów. Produkty biosyntezy i rozpadu umieszczono w ramkach; kursywą zaznaczono uczestniczące w tym procesie enzymy; linią przerywaną oznaczono szlaki metabolizmu oksydacyjnego. 2-AG – 2-arachidonyloglicerol; ABHD4 – α,β -hydrolaza 4; ABHD6 – α,β -hydrolaza 6; ABHD12 – α,β -hydrolaza 12; AEA – anandamid; COX – cyklooksigenaza; DAGL α – lipaza diacyloglicerolowa α ; DAGL β – lipaza diacyloglicerolowa β ; FAAH – hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych; GP-AEA – glicerofosfoanandamid; GPDE1 – glicerofosfodiesteraza 1; LOX – lipooksygenaza; lyso-NArPE – lyso-N-arachidonylofosfatydyloetanoloamina; lyso-P – lyso-fosfataza; lyso-PL – lyso-fosfolipid; lyso-PLC – lyso-fosfolipaza C; lyso-PLD – specyficzna lyso-fosfolipaza D; MAGL – lipaza monoacyloglicerolowa; NAAA – kwasna amidaza hydrolizująca N-acylowaną etanolaminę; NArPE – N-arachidonylofosfatydyloetanoloamina; P-450 – cytochrom P-450; PLA1 – fosfolipaza A1; PLA2 – fosfolipaza A2; PLC – fosfolipaza C; PLD – fosfolipaza D

BIOSYNTeza I DEGRADACJA ENDOKANNABINOIDÓW

Cechą unikatową układu endokannabinoidowego, w porównaniu z innymi układami endogennymi (z wyjątkiem opioidowego), jest występowanie kilku endogennych agonistów [15]. Porównanie dwóch najlepiej zbadanych endokannabinoidów (tabela 1, ryc. 1, 2) – AEA i 2-AG – oprócz wielu cech wspólnych, wykazuje jednak wiele różnic.

AEA i 2-AG nie są klasycznymi neuroprzekaznikami, powstają podobnie jak prostaglandyny i leukotrieny, „na żądanie” w wyniku przemian postsynaptycznych fosfolipidów błonowych (ryc. 1, 2). Następnie są uwalniane do przestrzeni synaptycznej i działają wstecznie łącząc się ze zlokalizowanymi w błonie presynaptycznej receptorami kannabinoidowymi CB₁ (ryc. 1). Aktywność omawianych endokannabinoidów jest ograniczona miejscowo ze względu na lokalizację procesów ich syntezy i degradacji

oraz czasowo ze względu na ich szybki rozkład [10,12]. W przypadku obu związków, czynnikiem niezbędnym do zainicjowania ich syntezy jest zwiększenie stężenia wapnia w komórce czy to z zasobów zewnątrzkomórkowych pod wpływem depolaryzacji komórki czy z magazynów wewnątrzkomórkowych przez pobudzenie receptorów sprzężonych z białkiem G_{q/11} [13].

Mimo podobnej funkcji i struktury chemicznej anandamid i 2-AG wykazują inne szlaki syntezy i degradacji. Jak zaznaczono na ryc. 2, głównym prekursorem dla AEA jest N – arachidonylofosfatydyloetanoloamina (NArPE). Może ona ulec przemianie do AEA pod wpływem wielu enzymów, wśród których głównym jest fosfolipaza D. Ponieważ AEA nie jest zasadniczym tematem pracy, związane z nim szlaki metaboliczne nie zostały omówione szczegółowo. Czytelnika odsyłamy do innych prac przeglądowych [8,12,13]. Zgodnie z najnowszą literaturą istnieją trzy

główne szlaki syntezy 2-AG [62]. (1) W pierwszym z nich, dominującym, 2-AG jest wytwarzany w dwóch etapach. Najpierw następuje synteza diacyloglicerolu z 4,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu w reakcji katalizowanej przez fosfolipazę C. W drugim etapie diacyloglicerol ulega przemianom do 2-AG, dzięki zaangażowaniu jednej z dwóch izoform lipazy diacyloglicerolowej (DAGL α lub DAGL β) [95]. DAGL α występuje przy tym głównie w komórkach OUN, natomiast DAGL β na obwodzie np. w wątrobie [95]. W związku z powyższym u genetycznie zmodyfikowanych myszy z brakiem DAGL α dochodzi do istotnego spadku 2-AG w mózgu, natomiast spadek ten jest zdecydowanie mniejszy przy braku DAGL β [12,97]. (2) Szlak drugi polega na konwersji fosfolipidów do lyso-fosfolipidów z udziałem fosfolipazy A1, a następnie dzięki swoistej lyso-fosfolipazie C powstaje 2-AG. (3) Trzecia droga biosyntezy 2-AG jest związana z hydrolizą kwasu lyso-fosfatydowego z udziałem swoistej lyso-fosfatazy [62,97].

Jak przedstawiono na ryc. 2, AEA i 2-AG mogą ulegać zarówno degradacji hydrolitycznej jak i oksydacyjnej [12,13,62]. W obydwu przypadkach na szczególną uwagę zasługuje kwas arachidonowy, powstający zarówno w OUN [63] jak i na obwodzie, w tym w układzie krążenia, co zostało szczegółowo omówiono w dalszej części pracy. Głównym enzymem odpowiedzialnym za hydrolizę AEA jest FAAH. W hydrolizie 2-AG prowadzącej do powstania kwasu arachidonowego oraz glicerolu uczestniczy MAGL, która odgrywa dominującą rolę, a także FAAH oraz $\alpha\beta$ -hydrolaza 6 i 12 (ABHD6 i ABHD12) [8,12,13,16]. Kwas arachidonowy podlega metabolizmowi oksydacyjnemu za pośrednictwem cyklooksygenazy (COX), lipooksygenazy lub cytochromu P-450 do aktywnych prostanoidów. Same AEA i 2-AG mogą być przy tym także substratami dla COX, lipooksygenazy i cytochromu P-450, podlegając metabolizmowi oksydacyjnemu [23,62]. Skutek biologiczny endokannabinoidów może więc częściowo wynikać nie tylko z ich połączenia z receptorami kannabinoidowymi, ale także z pobudzenia różnych receptorów prostanoidowych. 2-AG jest przy tym mniej stabilnym związkiem i jest szybciej degradowany niż AEA. Na przykład 2-AG inkubowany w mysiej krwi ulega całkowitej degradacji w przeciągu 2 min, podczas gdy anandamid pozostaje jeszcze stabilny [30].

Inna różnica między AEA i 2-AG dotyczy ich powinowactwa do receptorów kannabinoidowych. 2-AG jest pełnym agonistą receptorów CB $_1$ i CB $_2$, w stosunku do których wykazuje umiarkowane powinowactwo. AEA ma natomiast duże powinowactwo do receptorów CB $_1$, przy czym jest znany jako ich częściowy agonista. Natomiast receptory CB $_2$ pobudza jedynie w niewielkim stopniu [13,52]. Co więcej, w 1999 r. wykazano, że AEA jest także endogennym agonistą receptorów waniloidowych TRPV1 [109]. Określono go nawet nazwą endowaniloidu [15,90,91], gdyż nie tylko pobudza receptory TRPV1, ale FAAH (enzym odpowiedzialny za jego rozpad) występuje postsynaptycznie, gdzie w dużej liczbie występują receptory TRPV1 [15,17]. Tymczasem MAGL – główny enzym odpowiedzialny za degradację 2-AG jest umiejscowiony presynaptycznie,

w bezpośrednim sąsiedztwie receptorów CB $_1$ (ryc. 1). Natomiast zdolność 2-AG do pobudzania receptorów TRPV1 została udowodniona po raz pierwszy dopiero pod koniec 2013 r. [108], co zostało szczegółowo omówione w dalszej części pracy.

Istnieją wstępne dowody na interakcję między AEA i 2-AG w zakresie ich syntezy i rozkładu. Podniesienie stężenia AEA przez farmakologiczne bądź genetyczne zahamowanie jego rozkładu zmniejsza poziom, metabolizm i fizjologiczne działanie 2-AG w prążkowi. Ponadto egzogeny AEA i jego stabilny analog metanadamid hamowały podstawowe i stymulowane wytwarzanie 2-AG w prążkowi. Powyższa interakcja nie zachodziła po uprzedniej farmakologicznej bądź genetycznej inaktywacji receptorów TRPV1 [44].

WPLYW 2-AG NA CIŚNIENIE KRWI I CZĘSTOŚĆ AKCJI SERCA

W ostatnim czasie coraz większą uwagę poświęca się roli kannabinoidów w regulacji układu krążenia [39,46,48]. Również w tym wypadku stwierdzono istotną różnicę między działaniem AEA i 2-AG. Dożylnie podanie anandamidu lub jego stabilnego analogu metanandamidu szczurom uśpionym uretanem powoduje trójfazową odpowiedź układu krążenia [39]. Podczas pierwszej fazy dochodzi do gwałtownego spadku ciśnienia krwi i obniżenia częstości akcji serca. Jest to związane z odruchowym pobudzeniem receptorów TRPV1 na zakończeniach czuciowych nerwu błędnego w sercu (tzw. odruch Bazolda-Jarisch) [47]. Następnie częstość akcji serca wraca do wartości wyjściowych, a ciśnienie krwi istotnie wzrasta (faza II). Działanie presyjne zależy od mechanizmów obwodowych umiejscowionych w naczyniach krwionośnych, a także ośrodkowych związanych z pobudzeniem receptorów β_2 -adrenergicznych, glutaminergicznych NMDA oraz TP dla tromboksanu A $_2$ [49]. W ostatniej trzeciej fazie obserwuje się długotrwałą hipotensję i niekiedy bradykardię, wynikającą głównie z pobudzenia presynaptycznych, hamujących receptorów CB $_1$ umiejscowionych na zakończeniach włókien współczulnych unerwiających naczynia oporowe i serce [46,49]. U szczurom uśpionym uretanem dożylna iniekcja Δ^9 -THC indukuje powstanie fazy II i III, a syntetycznych kannabinoidów (WIN55212-2, CP55940, HU-210) jedynie długotrwałą hipotensję i bradykardię (faza III) [6,40].

W przeciwieństwie do złożonej odpowiedzi układu krążenia na podanie AEA, 2-AG wywołuje jedynie jednofazowy efekt. Jego dożylna iniekcja szczurom [54] i myszom [30] uśpionym pentobarbitem lub szczurom uśpionym uretanem [98] powoduje trwającą około 10-18 min, zależną od dawki, hipotensję i tachykardię. 2-AG podany dootrzewnowo czuwającym świnkom morskim także obniżał ciśnienie krwi [80]. Tymczasem u czuwających szczurom dochodziło do wzrostu ciśnienia krwi pod wpływem dożylnej iniekcji AEA lub syntetycznych kannabinoidów [39,46].

W doświadczeniach przeprowadzonych na myszach udowodniono, że hipotensja i tachykardia są zależne nie od

2-AG, lecz od metabolitów kwasu arachidonowego, który powstaje z 2-AG [30]. Wykazano, że zarówno spadek ciśnienia krwi, jak i wzrost częstości akcji serca zachodzące pod wpływem podania 2-AG nie są modyfikowane przez antagonistów receptorów kannabinoidowych CB₁ i CB₂, odpowiednio rimonabantu (stosowanego w dawce, która prawie całkowicie znosiła hipotensję i bradykardię stymulowane dożylną iniekcją AEA) oraz SR144528. Ponadto podanie 2-AG u myszy pozbawionych receptorów CB₁ również obniżało ciśnienie krwi (ale w nieco mniejszym stopniu niż u myszy z receptorami CB₁) i zwiększało częstość akcji serca. Rimonabant, który nie modyfikował hipotensji, nieznacznie osłabiał tachykardię w obu grupach CB₁^{+/+} i CB₁^{-/-}. Jednak, jak przypuszczają autorzy, hamujący wpływ antagonisty receptorów CB₁, wynikał zapewne z tego, że w jego obecności dochodziło do podwyższenia bazalnej częstości akcji serca. Jak wykazano, indukowana podaniem 2-AG hipotensja zachodziła głównie dzięki jego metabolitom, ponieważ w odróżnieniu od rimonabantu, nieswoisty inhibitor cyklooksygenazy (COX) indometacyna istotnie zmniejszał spadek ciśnienia krwi, ale nie wpływał na tachykardię. Ponadto dożylna iniekcja kwasu arachidonowego również wywoływała hipotensję i tachykardię, w sposób niezależny od rimonabantu. Także i w tym wypadku, indometacyna zmniejszała hipotensję, nie wpływając na tachykardię [30].

Zmniejszenie spadku ciśnienia krwi zachodzącego pod wpływem 2-AG u myszy CB₁^{-/-} wskazuje, że w powyższej odpowiedzi są zaangażowane, oprócz metabolitów, także receptory kannabinoidowe CB₁ [30]. Udowodniono również, że podanie stabilnego analogu 2-AG – eteru noladyny (występujący jako syntetyczny odpowiednik pod nazwą HU-310) myszom uśpionym pentobarbitem przedłużało hipotensję i bradykardię. Oba działania były zniesione przez antagonistę receptora CB₁ – rimonabant. Ponadto HU-310 nie zmieniał ciśnienia krwi u myszy pozbawionych receptorów CB₁, powodując jedynie niewielki wzrost częstości akcji serca [30]. Rimonabant hamował także indukowaną podaniem 2-AG hipotensję (ale nie tachykardię) u szczurów uśpionych uretanem [98]. HU-310 natomiast silniej i dłużej (przez około 40 min) niż 2-AG zmniejszał ciśnienie krwi u szczurów uśpionych pentobarbitem [54]. Niestety, w tym ostatnim przypadku nie sprawdzono mechanizmu jego działania.

Najnowsze badania przeprowadzone na szczurach uśpionych uretanem wykazały, że podany dokomorowo 2-AG może działać stymulująco i hamująco na uwalnianie katecholamin z rdzenia nadnerczy. Skutek pobudzający był istotnie osłabiony pod wpływem inhibitorów MAGL JZL184 oraz COX indometacyny, co wskazuje na udział metabolitów 2-AG, pochodnych kwasu arachidonowego, w mechanizmie jego powstania. Natomiast działanie hamujące jest zależne od pobudzenia ośrodkowych receptorów CB₁. Wykazano, że podany dokomorowo eter noladyny osłabiał, stymulowane za pomocą dokomorowego podania bombezyny, uwalnianie katecholamin z rdzenia nadnerczy szczurów uśpionych uretanem w sposób zależny od rimonabantu [82]. Dokomorowe podanie JZL184,

a także inhibitora DAGL – fluorofosforanu metylowaarachidonolowego (MAFP) osłabiały uwalnianie katecholamin z rdzenia nadnerczy szczura zachodzące w wyniku ośrodkowego podania agonisty receptorów nikotynowych dla acetylocholin epibatydyny [81]. Autorzy wykazali także, że receptory nikotynowe odpowiedzialne za takie działanie są umiejscowione w jądrze przykomorowym podwzgórza (PVN) [82]. Na istotną rolę PVN w odpowiedzi presyjnej na kannabinoide wskazuje praca, w której udowodniono, że podanie angiotensyny II (Ang II) do PVN podnosi ciśnienie krwi u szczurów w sposób zależny od antagonisty receptorów CB₁ AM251 [25]. Pośrednikiem między Ang II a receptorami CB₁ jest zapewne 2-AG, do którego uwalniania dochodzi pod wpływem Ang II (doświadczenia z zastosowaniem hodowli komórek jajnika chomika chińskiego) [96].

WPLYW 2-AG NA FUNKCJĘ IZOLOWANEGO SERCA I NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Tylko w dwóch pracach opisano wpływ 2-AG na parametry charakteryzujące pracę izolowanego serca (obydwie z zastosowaniem metody Langendorffa). Niestety w żadnej z nich nie oceniano częstości akcji serca, do którego wzrostu, jak wspomniano wyżej, dochodziło w warunkach *in vivo*. Kurihara i wsp. wykazali, że 2-AG nieznacznie osłabiał wydzielanie znakowanej trytem noradrenaliny ze stymulowanych elektrycznie nerwów współczulnych unerwiających izolowane serce szczura [38]. Ponieważ to działanie było znoszone przez indometacynę, zależało prawdopodobnie od metabolitów 2-AG. Przeciwnie, nasilający uwalnianie noradrenaliny, zależny od stężenia efekt 2-AG, uzyskano w obecności inhibitora estera diizopropylfluorofosforanu (DFP) i indometacyny. Efektywna blokada powyższego działania przez AM251 wskazuje na zaangażowanie presynaptycznych receptorów CB₁. Zwiększone uwalnianie noradrenaliny z zakończeń włókien współczulnych unerwiających serce przez 2-AG powinno – teoretycznie w warunkach *in vivo* – spowodować widoczny wzrost częstości akcji serca [30,98]. Jednak dodatnie działanie chronotropowe u uśpionych zwierząt doświadczalnych nie było osłabiane przez antagonistów receptorów CB₁. Ponadto, w przeciwieństwie do serca, w kościach 2-AG zmniejszał wydzielanie noradrenaliny z zakończeń nerwów współczulnych także za pośrednictwem presynaptycznych receptorów CB₁ [94]. Również AEA jest znany jako związek hamujący, w wyniku pobudzenia presynaptycznych receptorów CB₁, uwalnianie noradrenaliny z zakończeń włókien współczulnych unerwiających serce, w tym serce człowieka [38,57]. Wagner i wsp. wykazali, że eter noladyny zwiększał przepływ wieńcowy i ciśnienie lewej komory w izolowanym sercu szczura [89]. Niestety, nie wyjaśniono dokładnie mechanizmów powyższego działania.

W doświadczeniach na izolowanych naczyniach krwionośnych wykazano, że 2-AG rozszerza tętnice krezkowe królika [32], małe, oporowe tętnice krezkowe [27] oraz środkowe tętnice mózgu [26] szczura, tętnice wieńcowe wołu [20], a także, w niskich stężeniach (10-0,1 μM) aor-

tę szczura [83], skurczone uprzednio odpowiednio noradrenaliną, metoksaminą, serotoniną lub prostaglandyną $\text{PGF}_{2\alpha}$. Działanie rozkurczowe 2-AG zależało od pobudzenia receptorów CB_1 w małych tętnicach krezkowych [27] oraz środkowych tętnicach mózgu [26] szczura, gdyż było hamowane przez antagonistów tych receptorów AM251 i/lub rimonabant. Opisani antagoniści osłabiali również działanie rozkurczowe eteru nolidyny w tętnicy płucnej królika [86]. Dodatkowo działanie eteru nolidyny w tętnicy płucnej królika i izolowanym łożysku krezkowym szczura było również osłabiane przez antagonistę wciąż niesklonowanego śródbłonkowego receptora dla kannabinoidów O-1918 [86], a także inhibitora kanałów potasowych, iberiotoksyny [2]. Jednak AM251 i/lub rimonabant nie modyfikowali zachodzącego pod wpływem 2-AG rozkurczu izolowanej tętnicy krezkowej królika lub wieńcowej wołu [20,32].

Dodatkowo badania na szczurzej tętnicy krezkowej wykazały, iż działanie wazorelaksacyjne 2-AG jest osłabione przez enzymatyczną aktywność MAGL i COX-1, a nie zależy od FAAH [27,28]. Co więcej sugeruje się, że śródbłonek może stanowić podstawową regulacyjną barierę metaboliczną wazorelaksacyjnego działania endokannabinoidów, gdyż jest źródłem układów enzymatycznych uczestniczących w przemianach 2-AG, w tym MAGL i COX-1. Należy jednak pamiętać, iż komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych są również źródłem MAGL [27]. Konsekwencją usunięcia śródbłonka był wzrost stężenia 2-AG w naczyniach mózgowych szczura [73]. Natomiast działanie 2-AG w izolowanym łożysku krezkowym szczura [2] i tętnicach mózgu [26] nie zależało od śródbłonka.

Według autorów publikacji z końca 2013 r. 2-AG oraz eter nolidyny, badane w obecności indometacyny i L-NAME, prawie całkowicie rozkurczały izolowaną tętnicę krezkową szczura i myszy kurczone uprzednio fenylefryną [108]. Rozkurcz był nasilony w obecności inhibitora MAGL JZL184. Autorzy jednoznacznie udowodnili, że do rozkurczu dochodziło za pośrednictwem receptorów TRPV1. Efekt rozkurczowy 2-AG i eteru nolidyny był hamowany bowiem przez (1) antagonistę receptorów TRPV1 kapsazepinę; (2) przez uprzednie zastosowanie agonisty tych receptorów kapsaicyny, powodującej desensytyzację receptorów waniloidowych oraz (3) był zmniejszony u myszy transgenicznych $\text{TRPV1}^{-/-}$ w porównaniu do myszy $\text{TRPV1}^{+/+}$. Jest to jednocześnie pierwsza publikacja, w której udowodniono, że 2-AG, podobnie jak anandamid, jest endogennym agonistą receptorów TRPV1 w układzie krążenia.

Powstaje pytanie – czy biorąc pod uwagę szybką przemianę 2-AG do aktywnych metabolitów, wykazaną na izolowanych naczyniach krwionośnych, jego działanie rozkurczowe może mieć znaczenie w warunkach *in vivo*? 2-AG dodany do heparynizowanej krwi znika z niej już po 2 min [30]. Jednak autorzy powyższej pracy sugerują, że 2-AG może być syntetyzowany w śródbłonku naczyń krwionośnych, a następnie po uwolnieniu bezpośrednio pobudzać receptory CB_1 w mięśniówce naczyń. Do pa-

rokrotnego wzrostu 2-AG dochodziło m.in w śródbłonku aorty szczura [54] oraz tętnicy wieńcowej wołu [20] stymulowanych agonistami receptorów muskarynowych dla acetylocholino, odpowiednio karbacholem i metacholiną. Nasilone uwalnianie 2-AG obserwowano także pod wpływem czynników skurczowych, takich jak Ang II [93] i analog tromboksanu A_2 (TXA_2) – U-46619 [26,73], co wykazano na izolowanych tętniczkach mięśni szkieletowych myszy i szczura, tętnicy odpiszczelowej myszy (Ang II) oraz tętnicy środkowej mózgu szczura (U-46619). Należy podkreślić, że uwalnianie 2-AG było swoiste dla czynnika skurczowego, a nie zachodziło jedynie pod wpływem samego skurczu, gdyż uwalniania 2-AG nie zaobserwowano przy skurczu tętnicy środkowej mózgu szczura za pomocą serotoniny [85]. Jak wspomniano wyżej rozkurcz tętnicy środkowej mózgu szczura pod wpływem egzogennej 2-AG zależy od pobudzenia receptorów CB_1 [26]. W celu sprawdzenia, czy endogennej 2-AG uwalniany pod wpływem U-46619 rozkurcza naczynia krwionośne w wyniku pobudzenia receptorów CB_1 , oceniono wpływ antagonistów CB_1 na skurcz indukowany Ang II. Okazało się, że zarówno AM251, jak i rimonabant nasilały skurcz tętnicy środkowej mózgu szczura indukowany U-46619 [73]. Jednak do osłabienia tego skurczu dochodziło w obecności inhibitorów rozkładu 2-AG – DETFP [3-(decyltio)-1,1,1-trifluoropropan-2-onu; inhibitora FAAH i MAGL] i URB754 (inhibitora MAGL), ale nie URB597 (inhibitora FAAH) [26]. Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku skurczu izolowanych tętniczek mięśni szkieletowych myszy i szczura oraz tętnicy odpiszczelowej myszy pod wpływem Ang II [93]. Antagoniści receptorów CB_1 – O2050, AM251 i rimonabant nasilały skurcz, a inhibitor DAGL tetrahydrolipstatyna osłabiała. Ponadto nie zaobserwowano potęgującego działania O2050 u myszy pozbawionych receptorów CB_1 . Autorzy sugerują, że pod wpływem czynników kurczących, takich jak TXA_2 czy Ang II dochodzi do uwolnienia 2-AG, który na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego osłabia działanie skurczowe, powodując rozkurcz za pośrednictwem receptorów CB_1 . Działanie 2-AG uwalnianego pod wpływem Ang II jest przy tym niezależne od śródbłonka i tlenu azotu [103]. Biorąc powyższe pod uwagę inhibitory rozkładu 2-AG mogą w przyszłości okazać się skutecznymi środkami w terapii zaburzeń krążenia (szczególnie w mózgu) [26,73].

Należy jednak pamiętać, że oprócz rozkurczu 2-AG może także kurczyć naczynie krwionośne, przy czym tego typu działanie zachodzi za pośrednictwem metabolitów 2-AG. Jak wykazano, 2-AG zwiększał ciśnienie tętnicze krwi w izolowanych płucach królika [103], a także – w wyższych stężeniach (3–10 μM) – pobudzał skurcz aorty szczura [83]. Działanie skurczowe 2-AG w aorcie szczura nie było modyfikowane przez rimonabant, natomiast było znoszone lub osłabiane przez zniszczenie śródbłonka, indometacynę lub antagonistę receptorów TP dla TXA_2 – GR32191. Inkubacja skrawków aorty z 2-AG zwiększała stężenie TXA_2 w tkance [83]. Brak działania skurczowego eteru nolidyny w izolowanych płucach królika pośrednio wskazywało na potencjalne zaangażowanie metabolitów 2-AG [103].

Działanie zmniejszające średnicę naczyń krwionośnych może wynikać także z zahamowania uwalniania czynnika rozkurczowego CGRP (peptyd pochodny genu kalcytoniny). Elektryczna stymulacja łożyska kręzkowego szczura wywołuje relaksację naczyń przez uwolnienie z nerwów czuciowych CGRP, który rozszerza naczynia kręzkowe szczura. Eter nolatyny zmniejszał wazorelaksację wywołaną elektryczną stymulacją nerwów czuciowych unerwiających naczynia kręzkowe w sposób niezależny od receptorów CB₁ i CB₂. Związek ten nie wpływał również na wazorelaksację wywołaną egzogennym CGRP lub kapsaicyną, co wskazuje na jego związek z mechanizmami presynaptycznymi [18].

Istnieją jedynie nieliczne doniesienia wskazujące na potencjalny wpływ 2-AG na naczynia krwionośne i serce człowieka. Stefano i wsp. wykazali, że 2-AG stymuluje wydzielanie tlenu azotu z izolowanej żyły odpiszczelowej i przedsionka serca człowieka [85]. Działanie to było hamowane przez inhibitor syntazy tlenu azotu - L-NAME (ester metylowy N^ω-nitro-L-argininy) i antagonistę receptora CB₁. Jonofor A23187 i trombina pobudzały natomiast uwalnianie 2-AG z komórek śródbłonna ludzkiej żyły pępowinowej [90]. Dopiero w tym roku ukazała się pierwsza publikacja, w której wykazano, że 2-AG rozkurcza tętnicę krękową człowieka, kurczoną uprzednio analogiem trombosanu U46619 [84]. Działanie 2-AG wynikało z jej rozkładu do kwasu arachidonowego oraz aktywnych metabolitów COX i zachodziło za pośrednictwem receptorów dla prostanoidów prostaglandyny E₂ i prostacyliny, odpowiednio EP₄ i IP. Działanie rozkurczowe 2-AG było osłabione u pacjentów narażonych na choroby układu krążenia (takie jak cukrzyca czy otyłość).

2-AG może również pobudzać płytki krwi, powodując zmianę ich kształtu, agregację oraz sekrecję płytek. Powyższe działanie zachodzi za pośrednictwem metabolitów w sposób zależny od receptorów tromboksanowych dla TXA₂, ponieważ nie było modyfikowane przez antagonistów receptorów CB₁, a obserwowano wzrost stężenia TXA₂ [3,34]. Co ważne, pobudzenie agregacji płytek krwi przez 2-AG było osłabione u pacjentów z chorobą wieńcową serca, przyjmujących aspirynę – inhibitor rozkładu kwasu arachidonowego [34].

ZNACZENIE 2-AG W PATOLOGII UKŁADU KRĄŻENIA

W warunkach fizjologicznych żaden z antagonistów receptorów kannabinoidowych, inhibitorów rozkładu lub wychwytu endokannabinoidów nie wpływa na parametry układu krążenia. Istotnych różnic w parametrach nie stwierdzono także u myszy pozbawionych receptorów kannabinoidowych CB₁ lub enzymu FAAH [39,48,76]. Obserwacje te wskazują na brak tonicznej aktywności układu endokannabinergicznego w układzie krążenia w warunkach fizjologicznych. Sytuacja ulega istotnej zmianie w warunkach patologicznych. Stężenia AEA i/lub 2-AG ulegają wyraźnej zmianie w różnych tkankach człowieka i zwierząt doświadczalnych, m.in. w chorobie Parkinsona, Alzheimerza, stwardnieniu zanikowym bocznym, stward-

nieniu rozsianym, padaczce, bólach neuropatycznych, zapaleniu jelita, anoreksji, otyłości, hiperglikemii, glejaku i oponiaku [16]. Podobne zjawisko obserwuje się również w chorobach układu krążenia.

W 1997 r. ukazała się w *Nature* pierwsza praca, w której wykazano, że rimonabant zmniejsza zależną od uwalniania anandamidu hipotensję wywołaną wstrząsem krwotocznym u szczurów [102]. W następnych pracach udowodniono, że do uwalniania endokannabinoidów dochodzi również m.in. we wstrząsie septycznym, kardiogennym oraz marskości wątroby, a ich głównym źródłem są monocyty i płytki krwi (tabela 1).

U uśpionych szczurów, u których wywołano doświadczalnie ostre niedokrwienie serca przez podwiązanie lewej tętnicy wieńcowej stwierdzono spadek ciśnienia krwi, połączony z tachykardią oraz wzrostem wytwarzania nie tylko anandamidu, ale również 2-AG [101]. Największe ich stężenie stwierdzono w 30 min (monocyty: AEA < 2-AG) oraz 60 min (płytki krwi: AEA << 2-AG), a wzrost widoczny był jeszcze 2 godziny od chwili indukcji zawału. Płytki krwi i monocyty izolowane 30 min po zawale i podane następnie szczurom kontrolnym obniżały ciśnienie krwi. Rimonabat hamował odpowiedź hipotensyjną (ale nie tachykardię) indukowaną podwiązaniem lewej tętnicy wieńcowej i podaniem płytek krwi i monocytów pobranych od zwierząt z zawałem serca [101]. Wyniki te sugerują, że podczas niedokrwienia serca dochodzi do uwolnienia endokannabinoidów AEA i 2-AG, które działając na receptory CB₁ prowadzą do hipotensji. Receptory CB₁ mogą być umiejscowione postsynaptycznie w naczyniach krwionośnych, co wykazano na izolowanych naczyniach krwionośnych (omówiono wyżej). Nie można jednak wykluczyć, że uwolnione podczas niedokrwienia serca endokannabinoidy mogą także oddziaływać na presynaptyczne receptory CB₁ umiejscowione na zakończeniach współczulnych unerwiających naczynia krwionośne i serce szczura (ich pobudzenie przedłuża hipotensję, III faza po podaniu AEA). Rzeczywiście, w najnowszych doświadczeniach wykazano, że ostre niedokrwienie serca u szczurów odrzdzienionych hamuje wzrost ciśnienia krwi i częstości akcji serca wynikające z elektrycznej stymulacji przedzwojowych włókien współczulnych unerwiających odpowiednio naczynia oporowe i serce [77]. Działanie hamujące niedokrwienia było znoszone przez rimonabant, a nasilane przez inhibitory FAAH i MAGL, odpowiednio URB597 i JZL184. Powyższe wyniki udowadniają, że uwalniane podczas niedokrwienia AEA i 2-AG działają na presynaptyczne receptory CB₁, których pobudzenie hamuje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń włókien współczulnych. Wpływ endokannabinoidów na układ krążenia może mieć przy tym istotne znaczenie dla życia. Zanotowano bowiem wzrost śmiertelności u szczurów, którym podano rimonabant przed indukcją zawału [76,77,101] oraz u myszy transgenicznych pozbawionych receptorów CB₁, u których zastosowano ostry model niewydolności serca indukowany przewężeniem łuku aorty [42]. W tym ostatnim modelu dochodziło jednocześnie do wzrostu stężenia katecholamin w osoczu [42]. Powyższa obser-

wacja ponownie wskazuje na zaangażowanie i ochronną rolę presynaptycznych receptorów CB₁ w ostrej niewydolności serca.

Kardioprotekcyjne działanie 2-AG zostało potwierdzone w doświadczeniach *in vitro* na izolowanych sercach szczura poddanych niedokrwieniu i reperfuzji. Udowodniono w nich, że 2-AG, ale nie AEA, zmniejszał w sposób zależny od receptorów CB₂, zarówno obszar zawału, jak i poziom uwalnianych m.in. w zawałe serca enzymów kinazy kreatyninowej oraz dehydrogenazy mleczanowej [41]. W kolejnych doświadczeniach wykazano, że 2-AG, działając na receptory CB₁ jest zaangażowany w kardioprotekcyjne działanie tlenu azotu. W sercu izolowanym od szczura poddanego 2 dni wcześniej premedykacji przez przeżłotne podanie nitrogliceryny, a następnie 20-minutowemu niedokrwieniu i 2-godzinnej reperfuzji dochodziło bowiem do uwalniania 2-AG, ale nie AEA; towarzyszyło temu zmniejszenie obszaru zawału. Kardioprotekcyjne działanie nitrogliceryny było zahamowane przez antagonizm receptorów CB₁ – AM251, a nie CB₂ – AM 630 [99]. Ochronny wpływ 2-AG potwierdzono dodatkowo przez wykazanie, że związek ten lub jego stabilny analog eter nolidyny podane przed niedokrwieniem/reperfuzją, ale bez uprzedniego hartowania serca za pomocą nitrogliceryny, także zmniejszają obszar zawału [99].

Wyniki doświadczeń na zwierzętach zostały częściowo potwierdzone u ludzi. U pacjentów z ostrym niedokrwieniem serca stwierdzono m.in. wzrost stężenia AEA [45] i 2-AG [104] w pobliżu miejsca objętego zawałem. U pacjentów z chroniczną niewydolnością serca wykazano natomiast zmniejszenie gęstości receptorów CB₁, a zwiększenie CB₂ w sercu przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia 2-AG i AEA w osoczu (tabela 1) [106]. Ponadto u osób z otyłością stwierdzono zwiększone, odwrotnie proporcjonalne do zmniejszonego przepływu wieńcowego, stężenia 2-AG i AEA we krwi [72]. Autorzy sugerują nawet, że wzrost stężenia tych endokannabinoidów we krwi może być w przyszłości nowym czynnikiem ryzyka w otyłości.

2-AG uczestniczy także w hipotensji towarzyszącej wstrząsowi septycznemu. Początkowo wykazano to w doświadczeniach analogicznych jak w przypadku ostrego doświadczonego niedokrwienia serca [101]. Okazało się, że indukowanie wstrząsu septycznego u szczurów przez dożylną iniekcję lipopolisacharydu (LPS), podobnie jak podanie 2-AG, powoduje silną i długotrwałą hipotensję oraz tachykardię. Podobieństwo między LPS i 2-AG jest widoczne także w tym, że w obydwu przypadkach podanie rimonabantu zmniejsza hipotensję, ale nie wpływa na tachykardię. Ponadto udowodniono, że LPS zwiększa syntezę 2-AG w płytkach [98]. Hemoperfuzja z wykorzystaniem kolumny wypełnionej polimiksyką B eliminowała podany wcześniej egzogeny 2-AG lub stymulowany za pomocą LPS endogeny 2-AG u świnki morskiej oraz osłabiała hipotensję wywołaną tymi związkami [80]. W przeciwieństwie do szczurów i świnek morskich, u myszy wykazano, że LPS powoduje hipotensję zależną od wzrostu

stężenia AEA, a nie 2-AG. Do uwalniania 2-AG dochodziło natomiast pod wpływem PAF (czynnika aktywującego płytki krwi) [43].

Należy podkreślić, że u pacjentów ze wstrząsem septycznym również wzrasta stężenie 2-AG i AEA [33,105]. Stężenie 2-AG przed hemoperfuzją jest przy tym kilkadziesiąt razy wyższe niż AEA (tabela 1) [33]. Zastosowanie hemoperfuzji z kolumną wypełnioną polimiksyką B zwiększa u tych pacjentów ciśnienie krwi, ale także istotnie zmniejsza stężenie 2-AG, nie wpływając przy tym na stężenie AEA. Stężenia 2-AG i AEA nie zmieniają się natomiast istotnie u pacjentów, u których hemoperfuzja nie zwiększa ciśnienia krwi [33]. Uzyskane wyniki podkreślają istotną rolę 2-AG w hipotensji pacjentów ze wstrząsem septycznym, wskazując na hemoperfuzję polimiksyką B jako skuteczną postać terapii.

Endokannabinoidy są zaangażowane również w hipotensję towarzyszącą marskości wątroby u szczurów doświadczalnych. Stwierdzono przy tym zwiększone stężenie AEA w sercu i wątrobie, a 2-AG jedynie w wątrobie (tabela 1). Autorzy wskazują na potencjalne znaczenie antagonistów receptorów CB₁ w terapii marskości wątroby, gdyż zapobiegały one hipotensji [5].

Endokannabinoidy mogą być także zaangażowane w powstawaniu zmian miażdżycowych. Do wzrostu stężenia AEA i 2-AG dochodziło bowiem w makrofagach izolowanych od szczurów i poddanych działaniu utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Powodowało to akumulację cholesterolu w makrofagach [31]. Wykazano także, że zwiększone stężenie 2-AG, ale nie AEA, w zaawansowanej miażdżycy może wywoływać proces zapalny u myszy z hipercholesterolemią w sposób zależny od receptorów CB₂. W warunkach *in vitro* 2-AG silnie nasilał migrację ludzkich monocytów [59]. Ponadto u myszy z miażdżycą pozbawionych receptorów CB₂ oraz apolipoproteiny E (ApoE) stężenie 2-AG jest mniejsze w porównaniu do myszy pozbawionych tylko ApoE [29]. U osób z miażdżycą stwierdzono zwiększone stężenie 2-AG i AEA we krwi [14,87].

PODSUMOWANIE

Odkryty jako pierwszy endogeny kannabinoid anandamid - jest najlepiej zbadanym do tej pory przedstawicielem tej grupy kannabinoidów. W ostatnich latach coraz większe znaczenie przypisuje się innej endogennej cząsteczce - 2-arachidonylglicerolowi. Związek ten odgrywa znaczącą rolę w regulacji układu krążenia przez bezpośrednie lub pośrednie, za pomocą swoich metabolitów, oddziaływanie na naczynia krwionośne i/lub pracę serca. Istotna rola 2-AG w stanach patologicznych może wskazywać na nowy punkt uchwytu terapii hipotensji występującej podczas wstrząsu różnego pochodzenia lub miażdżycy. Biorąc jednak pod uwagę szybki metabolizm 2-AG oraz często przeciwstawne skutki działania niezbędne jest prowadzenie dalszych intensywnych badań nad jego funkcją.

PÍSMIENNICTWO

- [1] Annuzzi G., Piscitelli F., Di Marino L., Patti L., Giacco R., Costabile G., Bozzetto L., Riccardi G., Verde R., Petrosino S., Rivellesse A.A., Di Marzo V.: Differential alterations of the concentrations of endocannabinoids and related lipids in the subcutaneous adipose tissue of obese diabetic patients. *Lipids Health Dis.*, 2010; 9: 43
- [2] Awumey E.M., Hill S.K., Diz D.I., Bukoski R.D.: Cytochrome P-450 metabolites of 2-arachidonoylglycerol play a role in Ca^{2+} -induced relaxation of rat mesenteric arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2008; 294: H2363-H2370
- [3] Baldassarri S., Bertoni A., Bagarotti A., Sarasso C., Zanfa M., Catani M.V., Avigliano L., Maccarrone M., Torti M., Sinigaglia F.: The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol activates human platelets through non- CB_1/CB_2 receptors. *J. Thromb. Haemost.*, 2008; 6: 1772-1779
- [4] Balvers M.G., Verhoeckx K.C., Witkamp R.F.: Development and validation of a quantitative method for the determination of 12 endocannabinoids and related compounds in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2009; 877: 1583-1590
- [5] Bátkai S., Mukhopadhyay P., Harvey-White J., Kechrid R., Pacher P., Kunos G.: Endocannabinoids acting at CB_1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2007; 293: H1689-H1695
- [6] Bátkai S., Pacher P., Osei-Hyiaman D., Radaeva S., Liu J., Harvey-White J., Offertáler L., Mackie K., Rudd M.A., Bukoski R.D., Kunos G.: Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation*, 2004; 110: 1996-2002
- [7] Ben-Shabat S., Fride E., Sheskin T., Tamiri T., Rhee M.H., Vogel Z., Bisogno T., De Petrocellis L., Di Marzo V., Mechoulam R.: An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998; 353: 23-31
- [8] Blankman J.L., Cravatt B.F.: Chemical probes of endocannabinoid metabolism. *Pharmacol. Rev.*, 2013; 65: 849-871
- [9] Bonz A., Laser M., Küllmer S., Kniesch S., Babin-Ebell J., Popp V., Ertl G., Wagner J.A.: Cannabinoids acting on CB_1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2003; 41: 657-664
- [10] Castillo P.E., Younts T.J., Chávez A.E., Hashimoto Y.: Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, 2012 76: 70-81
- [11] Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 1992; 258: 1946-1949
- [12] Di Marzo V.: Endocannabinoid signaling in the brain: biosynthetic mechanisms in the limelight. *Nat. Neurosci.*, 2011; 14: 9-15
- [13] Di Marzo V.: Endocannabinoids: synthesis and degradation. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 2006; 160: 1-24
- [14] Di Marzo V., Côté M., Matias I., Lemieux I., Arsénault B.J., Cartier A., Piscitelli F., Petrosino S., Alméras N., Després J.P.: Changes in plasma endocannabinoid levels in visceraally obese men following a 1 year lifestyle modification programme and waist circumference reduction: associations with changes in metabolic risk factors. *Diabetologia*, 2009; 52: 213-217
- [15] Di Marzo V., De Petrocellis L.: Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2012; 367: 3216-3228
- [16] Di Marzo V., Petrosino S.: Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2007; 18: 129-140
- [17] Di Marzo V., Verrijken A., Hakkarainen A., Petrosino S., Mertens I., N. Lundbom F. Piscitelli J. Westerbacka, Soro-Paavonen A., Matias I., Van Gaal L., Taskinen M.R.: Role of insulin as a negative regulator of plasma endocanna-binoid levels in obese and nonobese subjects, *Eur. J. Endocrinol.*, 2009; 161: 715-722
- [18] Duncan M., Millns P., Smart D., Wright J.E., Kendall D.A., Ralevic V.: Noladin ether, a putative endocannabinoid, attenuates sensory neurotransmission in the rat isolated mesenteric arterial bed via a non- CB_1/CB_2 $G_{i/o}$ linked receptor. *Br. J. Pharmacol.*, 2004; 142: 509-518
- [19] Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M., Gorzelniak K., Janke J., Batkai S., Pacher P., Harvey-White J., Luft F.C., Sharma A.M., Jordan J.: Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, 2005; 54: 2838-2843
- [20] Gauthier K.M., Baewer D.V., Hittner S., Hillard C.J., Nithipatikom K., Reddy D.S., Falck J.R., Campbell W.B.: Endothelium-derived 2-arachidonoylglycerol: an intermediate in vasodilatory eicosanoid release in bovine coronary arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005; 288: H1344-H1351
- [21] Giuffrida A., Piomelli D.: Isotope dilution GC/MS determination of anandamide and other fatty acylethanolamides in rat blood plasma. *FEBS Lett.*, 1998; 422: 373-376
- [22] Giuffrida A., Rodriguez de Fonseca F., Piomelli D.: Quantification of bioactive acylethanolamides in rat plasma by electrospray mass spectrometry. *Anal. Biochem.*, 2000; 280: 87-93
- [23] Glaser S.T., Kaczocha M.: Cyclooxygenase-2 mediates anandamide metabolism in the mouse brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010; 335: 380-388
- [24] Gonthier M.P., Hoareau L., Festy F., Matias I., Valenti M., Bès-Houtmann S., Rouch C., Robert-Da Silva C., Chesne S., Lefebvre d'Helencourt C., Césari M., Di Marzo V., Roche R.: Identification of endocannabinoids and related compounds in human fat cells. *Obesity*, 2007; 15: 837-845
- [25] Gyombolai P., Pap D., Turu G., Catt K.J., Bagdy G., Hunyady L.: Regulation of endocannabinoid release by G proteins: a paracrine mechanism of G protein-coupled receptor action. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2012; 353: 29-36
- [26] Hillard C.J., Ho W.S., Thompson J., Gauthier K.M., Wheelock C.E., Huang H., Hammock B.D.: Inhibition of 2-arachidonoylglycerol catabolism modulates vasoconstriction of rat middle cerebral artery by the thromboxane mimetic, U-46619. *Br. J. Pharmacol.*, 2007; 152: 691-698
- [27] Ho W.S., Randall M.D.: Endothelium-dependent metabolism by endocannabinoid hydrolases and cyclooxygenases limits vasorelaxation to anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Br. J. Pharmacol.*, 2007; 150: 641-651
- [28] Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I., Cabral G., Casellas P., Devane W.A., Felder C.C., Herkenham M., Mackie K., Martin B.R., Mechoulam R., Pertwee R.G.: International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2002; 54: 161-202
- [29] Hoyer F.F., Steinmetz M., Zimmer S., Becker A., Lütjohann D., Buchalla R., Zimmer A., Nickenig G.: Atheroprotection via cannabinoid receptor-2 is mediated by circulating and vascular cells in vivo. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2011; 51: 1007-1014
- [30] Járαι Z., Wagner J.A., Goparaju S.K., Wang L., Razdan R.K., Sugiura T., Zimmer A.M., Bonner T.I., Zimmer A., Kunos G.: Cardiovascular effects of 2-arachidonoyl glycerol in anesthetized mice. *Hypertension*, 2000; 35: 679-684
- [31] Jiang L.S., Pu J., Han Z.H., Hu L.H., He B.: Role of activated endocannabinoid system in regulation of cellular cholesterol metabolism in macrophages. *Cardiovasc. Res.*, 2009; 81: 805-813

- [32] Kagota S., Yamaguchi Y., Nakamura K., Sugiura T., Waku K., Kunimoto M.: 2-Arachidonoylglycerol, a candidate of endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001; 415: 233-238
- [33] Kase Y., Obata T., Okamoto Y., Iwai K., Saito K., Yokoyama K., Tanikami M., Tanifuji Y.: Removal of 2-arachidonoylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther. Apher. Dial.*, 2008; 12: 374-380
- [34] Keown O.P., Winterburn T.J., Wainwright C.L., Macrury S.M., Neilson I., Barrett F., Leslie S.J., Megson I.L.: 2-arachidonoylglycerol activates platelets via conversion to arachidonic acid and not by direct activation of cannabinoid receptors. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2010; 70: 180-188
- [35] Kingsley P.J., Marnett L.J.: Analysis of endocannabinoids by Ag⁺ coordination tandem mass spectrometry. *Anal. Biochem.*, 2003; 314: 8-15
- [36] Koga D., Santa T., Fukushima T., Homma H., Imai K.: Liquid chromatographic-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric determination of anandamide and its analogs in rat brain and peripheral tissues. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, 1997; 690: 7-13
- [37] Kondo S., Kondo H., Nakane S., Kodaka T., Tokumura A., Waku K., Sugiura T.: 2-Arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor agonist: identification as one of the major species of monoacylglycerols in various rat tissues, and evidence for its generation through Ca²⁺-dependent and -independent mechanisms. *FEBS Lett.*, 1998; 429: 152-156
- [38] 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. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2001; 87: 93-96
- [39] Kwolek G., Zakrzeska A., Kozłowska H., Malinowska B.: Influence of anandamide, the endogenous agonist of cannabinoid receptors on the circulatory system. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 208-218
- [40] Lake K.D., Compton D.R., Varga K., Martin B.R., Kunos G.: Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats mediated by CB₁-like cannabinoid receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997; 281: 1030-1037
- [41] Lépicier P., Bouchard J.F., Lagneux C., Lamontagne D.: Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischaemia. *Br. J. Pharmacol.*, 2003; 139: 805-815
- [42] Liao Y., Bin J., Asakura M., Xuan W., Chen B., Huang Q., Xu D., Lendent C., Takashima S., Kitakaze M.: Deficiency of type 1 cannabinoid receptors worsens acute heart failure induced by pressure overload in mice. *Eur. Heart J.*, 2012; 33: 3124-3133
- [43] Liu J., Batkai S., Pacher P., Harvey-White J., Wagner J.A., Cravatt B.F., Gao B., Kunos G.: Lipopolysaccharide induces anandamide synthesis in macrophages via CD14/MAPK/phosphoinositide 3-kinase/NF-κB independently of platelet-activating factor. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 45034-45039
- [44] Maccarrone M., Rossi S., Bari M., De Chiara V., Fezza F., Musella A., Gasperi V., Prosperetti C., Bernardi G., Finazzi-Agrò A., Cravatt B.F., Centonze D.: Anandamide inhibits metabolism and physiological actions of 2-arachidonoylglycerol in the striatum. *Nat. Neurosci.*, 2008; 11: 152-159
- [45] Maeda N., Osanai T., Kushibiki M., Fujiwara T., Tamura Y., Oowada S., Higuma T., Sasaki S., Sasaki Y., Yokoyama J., Yoshimachi F., Matsunaga T., Hanada H., Okumura K.: Increased serum anandamide level at ruptured plaque site in patients with acute myocardial infarction. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2009; 23: 351-357
- [46] Malinowska B., Baranowska-Kuczeko M., Schlicker E.: Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br. J. Pharmacol.*, 2012; 165: 2073-2088
- [47] Malinowska B., Kwolek G., Göthert M.: Anandamide and methanandamide induce both vanilloid VR₁- and cannabinoid CB₁ receptor-mediated changes in heart rate and blood pressure in anesthetized rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 2001; 364: 562-569
- [48] Malinowska B., Lupinski S., Godlewski G., Baranowska U., Schlicker E.: Role of endocannabinoids in cardiovascular shock. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2008; 59, Suppl. 8: 91-107
- [49] Malinowska B., Zakrzeska A., Kurz C.M., Göthert M., Kwolek G., Wielgat P., Braszko J.J., Schlicker E.: Involvement of central b₂-adrenergic, NMDA and thromboxane A₂ receptors in the pressor effect of anandamide in rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 2010; 381: 349-360
- [50] Matsuda K., Mikami Y., Takeda K., Fukuyama S., Egawa S., Sunamura M., Maruyama I., Matsuno S.: The cannabinoid 1 receptor antagonist, AM251, prolongs the survival of rats with severe acute pancreatitis. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2005; 207: 99-107
- [51] Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I.: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 1990; 346: 561-564
- [52] McAllister S.D., Glass M.: CB₁ and CB₂ receptor-mediated signaling: a focus on endocannabinoids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002; 66: 161-171
- [53] Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R., Pertwee R.G., Griffin G., Bayewitch M., Barg J., Vogel Z.: Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 1995; 50: 83-90
- [54] Mechoulam R., Friede E., Ben-Shabat S., Meiri U., Horowitz M.G.: Carbachol, an acetylcholine receptor agonist, enhances production in rat aorta of 2-arachidonoylglycerol, a hypotensive endocannabinoid. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998; 362: R1-R3
- [55] Miller L.K., Devi L.A.: The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications. *Pharmacol. Rev.*, 2011; 63: 461-470
- [56] Mimura T., Oka S., Koshimoto H., Ueda Y., Watanabe Y., Sugiura T.: Involvement of the endogenous cannabinoid 2 ligand 2-arachidonoylglycerol in allergic inflammation. *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 2012; 159: 149-156
- [57] Molderings G.J., Likungu J., Göthert M.: Presynaptic cannabinoid and imidazoline receptors in the human heart and their potential relationship. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 1999; 360: 157-164
- [58] Montecucco F., Di Marzo V.: At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2012; 33: 331-340
- [59] Montecucco F., Matias I., Lenglet S., Petrosino S., Burger F., Pelli G., Brauersreuther V., Mach F., Steffens S., Di Marzo V.: Regulation and possible role of endocannabinoids and related mediators in hypercholesterolemic mice with atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2009; 205: 433-441
- [60] Mukhopadhyay P., Batkai S., Rajesh M., Czifra N., Harvey-White J., Haskó G., Zsengeller Z., Gerard N.P., Liaudet L., Kunos G., Pacher P.: Pharmacological inhibition of CB₁ cannabinoid receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 50: 528-536
- [61] Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M.: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 1993; 365: 61-65
- [62] Murataeva N., Straiker A., Mackie K.: Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *Br. J. Pharmacol.*, 2014; 171: 1379-1391
- [63] Nomura D.K., Morrison B.E., Blankman J.L., Long J.Z., Kinsey S.G., Marcondes M.C., Ward A.M., Hahn Y.K., Lichtman A.H., Conti B., Cravatt B.F.: Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science*, 2011; 334: 809-813

- [64] Obata T., Sakurai Y., Kase Y., Tanifuji Y., Horiguchi T.: Simultaneous determination of endocannabinoids (arachidonylethanolamide and 2-arachidonoylglycerol) and isoprostane (8-epiprostaglandin F_{2α}) by gas chromatography-mass spectrometry-selected ion monitoring for medical samples. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2003; 792: 131-140
- [65] Pacher P., Bátkai S., Kunos G.: The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.*, 2006; 58: 389-462
- [66] Pacher P., Kunos G.: The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *FEBS J.*, 2013; 280: 1918-1943
- [67] Pacher P., Mukhopadhyay P., Mohanraj R., Godlewski G., Bátkai S., Kunos G.: Modulation of the endocannabinoid system in cardiovascular disease: therapeutic potential and limitations. *Hypertension*, 2008; 52: 601-607
- [68] Pagotto U., Marsicano G., Fezza F., Theodoropoulou M., Grübler Y., Stalla J., Arzberger T., Milone A., Losa M., Di Marzo V., Lutz B., Stalla G.K.: Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: first evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 2687-2696
- [69] Pertwee R.G.: The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int. J. Obes.*, 2006; 30: S13-S18
- [70] Pertwee R.G., Howlett A.C., Abood M.E., Alexander S.P., Di Marzo V., Elphick M.R., Greasley P.J., Hansen H.S., Kunos G., Mackie K., Mechoulam R., Ross R.A.: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol. Rev.*, 2010; 62: 588-631
- [71] Petersen G., Moesgaard B., Schmid P.C., Schmid H.H., Broholm H., Kosteljanetz M., Hansen H.S.: Endocannabinoid metabolism in human glioblastomas and meningiomas compared to human non-tumour brain tissue. *J. Neurochem.*, 2005; 93: 299-309
- [72] Quercioli A., Pataky Z., Vincenti G., Makoundou V., Di Marzo V., Montecucco F., Carballo S., Thomas A., Staub C., Steffens S., Seimille Y., Golay A., Ratib O., Harsch E., Mach F., Schindler T.H.: Elevated endocannabinoid plasma levels are associated with coronary circulatory dysfunction in obesity. *Eur. Heart J.*, 2011; 32: 1369-1378
- [73] Rademacher D.J., Patel S., Ho W.S., Savoie A.M., Rusch N.J., Gauthier K.M., Hillard C.J.: U-46619 but not serotonin increases endocannabinoid content in middle cerebral artery: evidence for functional relevance. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2005; 288: H2694-H2701
- [74] Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Haskó G., Liaudet L., Huffman J.W., Csizsar A., Ungvari Z., Mackie K., Chatterjee S., Pacher P.: CB₂-receptor stimulation attenuates TNF-α-induced human endothelial cell activation, transendothelial migration of monocytes, and monocyte-endothelial adhesion. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2007; 293: H2210-H2218
- [75] Rajesh M., Mukhopadhyay P., Haskó G., Huffman J.W., Mackie K., Pacher P.: CB₂ cannabinoid receptor agonists attenuate TNF-α-induced human vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Br. J. Pharmacol.*, 2008; 153: 347-357
- [76] Rudz R., Baranowska U., Malinowska B.: Function of cannabinoids in heart failure. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 174-184
- [77] Rudz R., Schlicker E., Baranowska U., Marciniak J., Karabowicz P., Malinowska B.: Acute myocardial infarction inhibits the neurogenic tachycardic and vasopressor response in rats via presynaptic cannabinoid type 1 receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2012; 343: 198-205
- [78] Russo E.B.: History of cannabis and its preparation in saga, science, and sobriquet. *Chem. Biodivers.*, 2007; 4: 1614-1648
- [79] Schlicker E., Kathmann M.: Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2001; 22: 565-572
- [80] Shiga N., Nemoto K., Shimada Y., Nakanowatari Y., Ninomiya N., Yamamoto Y.: Elimination of 2-arachidonoylglycerol action by direct hemoperfusion through immobilized polymyxin B fibers: an experimental study in conscious guinea pigs. *Ther. Apher. Dial.*, 2006; 10: 504-509
- [81] Shimizu T., Tanaka K., Nakamura K., Taniuchi K., Yokotani K.: Brain phospholipase C, diacylglycerol lipase and monoacylglycerol lipase are involved in (+)-epibatidine-induced activation of central adrenomedullary outflow in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2012; 691: 93-102
- [82] Shimizu T., Tanaka K., Yokotani K.: Stimulatory and inhibitory roles of brain 2-arachidonoylglycerol in bombesin-induced central activation of adrenomedullary outflow in rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 2013; 121: 157-171
- [83] Stanke-Labesque F., Mallaret M., Lefebvre B., Hardy G., Caron F., Bessard G.: 2-Arachidonoyl glycerol induces contraction of isolated rat aorta: role of cyclooxygenase-derived products. *Cardiovasc. Res.*, 2004; 63: 155-160
- [84] Stanley C.P., O'Sullivan S.E.: Cyclooxygenase metabolism mediates vasorelaxation to 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in human mesenteric arteries. *Pharmacol. Res.*, 2014; 81C: 74-82
- [85] Stefano G.B., Bilfinger T.V., Rialas C.M., Deutsch D.G.: 2-arachidonoyl-glycerol stimulates nitric oxide release from human immune and vascular tissues and invertebrate immunocytes by cannabinoid receptor 1. *Pharmacol. Res.*, 2000; 42: 317-322
- [86] Su J.Y., Vo A.C.: 2-Arachidonoylglycerol ether and abnormal cannabinoid-induced vascular smooth muscle relaxation in rabbit pulmonary arteries via receptor-pertussis toxin sensitive G proteins-ERK1/2 signaling. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007; 559: 189-195
- [87] Sugamura K., Sugiyama S., Nozaki T., Matsuzawa Y., Izumiya Y., Miyata K., Nakayama M., Kaikita K., Obata T., Takeya M., Ogawa H.: Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages. *Circulation*, 2009; 119: 28-36
- [88] Sugiura T., Kishimoto S., Oka S., Gokoh M.: Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog. Lipid. Res.*, 2006; 45: 405-446
- [89] Sugiura T., Kobayashi Y., Oka S., Waku K.: Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002; 66: 173-192
- [90] Sugiura T., Kodaka T., Nakane S., Kishimoto S., Kondo S., Waku K.: Detection of an endogenous cannabinimimetic molecule, 2-arachidonoylglycerol, and cannabinoid CB₁ receptor mRNA in human vascular cells: is 2-arachidonoylglycerol a possible vasomodulator? *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 243: 838-843
- [91] Sugiura T., Kodaka T., Nakane S., Miyashita T., Kondo S., Suhara Y., Takayama H., Waku K., Seki C., Baba N., Ishima Y.: Evidence that the cannabinoid CB₁ receptor is a 2-arachidonoylglycerol receptor. Structure-activity relationship of 2-arachidonoylglycerol, ether-linked analogues, and related compounds. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 2794-2801
- [92] Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Nakane S., Shinoda A., Itoh K., Yamashita A., Waku K.: 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995; 215: 89-97
- [93] Szekeres M., Nádasy G.L., Turu G., Soltész-Katona E., Tóth Z.E., Balla A., Catt K.J., Hunyady L.: Angiotensin II induces vascular endocannabinoid release, which attenuates its vasoconstrictor effect via CB₁ cannabinoid receptors. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 31540-31550
- [94] Tam J., Trembovler V., Di Marzo V., Petrosino S., Leo G., Alexandrovich A., Regev E., Casap N., Shteyer A., Ledent C., Karsak M., Zimmer A., Mechoulam R., Yirmiya R., Shohami E., Bab I.: The cannabinoid CB₁ receptor regulates bone formation by modulating adrenergic signaling. *FASEB J.*, 2008; 22: 285-294

- [95] Tanimura A., Yamazaki M., Hashimoto Y., Uchigashima M., Kawata S., Abe M., Kita Y., Hashimoto K., Shimizu T., Watanabe M.: The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase mediates retrograde suppression of synaptic transmission. *Neuron*, 2010; 65: 320-327
- [96] Turu G., Várnai P., Gyombolai P., Szidonya L., Offertaler L., Bagdy G., Kunos G., Hunyady L.: Paracrine transactivation of the CB₁ cannabinoid receptor by AT₁ angiotensin and other G_{q/11} protein-coupled receptors. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 16914-16921
- [97] Ueda N., Tsuboi K., Uyama T., Ohnishi T.: Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Biofactors*, 2011; 37: 1-7
- [98] 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; 12: 1035-1044
- [99] Wagner J.A., Abesser M., Harvey-White J., Ertl G.: 2-Arachidonoylglycerol acting on CB₁ cannabinoid receptors mediates delayed cardioprotection induced by nitric oxide in rat isolated hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2006; 47: 650-655
- [100] Wagner J.A., Abesser M., Karcher J., Laser M., Kunos G.: Coronary vasodilator effects of endogenous cannabinoids in vasopressin-precontracted unperfused rat isolated hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2005; 46: 348-355
- [101] Wagner J.A., Hu K., Bauersachs J., Karcher J., Wiesler M., Goparaju S.K., Kunos G., Ertl G.: Endogenous cannabinoids mediate hypotension after experimental myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 2048-2054
- [102] Wagner J.A., Varga K., Ellis E.F., Rzigalinski B.A., Martin B.R., Kunos G.: Activation of peripheral CB₁ cannabinoid receptors in hemorrhagic shock. *Nature*, 1997; 390: 518-521
- [103] Wahn H., Wolf J., Kram F., Frantz S., Wagner J.A.: The endocannabinoid arachidonyl ethanolamide (anandamide) increases pulmonary arterial pressure via cyclooxygenase-2 products in isolated rabbit lungs. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2005; 289: H2491-H2496
- [104] Wang P.F., Jiang L.S., Bu J., Huang X.J., Song W., Du Y.P., He B.: Cannabinoid-2 receptor activation protects against infarct and ischemia-reperfusion heart injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2012; 59: 301-307
- [105] Wang Y., Liu Y., Ito Y., Hashiguchi T., Kitajima I., Yamakuchi M., Shimizu H., Matsuo S., Imaizumi H., Maruyama I.: Simultaneous measurement of anandamide and 2-arachidonoylglycerol by polymyxin B-selective adsorption and subsequent high-performance liquid chromatography analysis: increase in endogenous cannabinoids in the sera of patients with endotoxic shock. *Anal. Biochem.*, 2001; 294: 73-82
- [106] Weis F., Beiras-Fernandez A., Sodian R., Kaczmarek I., Reichart B., Beiras A., Schelling G., Kreth S.: Substantially altered expression pattern of cannabinoid receptor 2 and activated endocannabinoid system in patients with severe heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2010; 48: 1187-1193
- [107] Zoerner A.A., Gutzki F.M., Batkai S., May M., Rakers C., Engeli S., Jordan J., Tsikas D.: Quantification of endocannabinoids in biological systems by chromatography and mass spectrometry: a comprehensive review from an analytical and biological perspective. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011; 1811: 706-723
- [108] Zygmunt P.M., Ermund A., Movahed P., Andersson D.A., Simonsen C., Jönsson B.A., Blomgren A., Birnir B., Bevan S., Eschalier A., Mallet C., Gomis A., Högestätt E.D.: Monoacylglycerols activate TRPV1- a link between phospholipase C and TRPV1. *PLoS One*, 2013; 8: e81618
- [109] Zygmunt P.M., Petersson J., Andersson D.A., Chuang H., Sörgård M., Di Marzo V., Julius D., Högestätt E.D.: Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*, 1999; 400: 452-457

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.