

**ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА И ЕЕ РОЛЬ
В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА У ЧЕЛОВЕКА**

**В.И.Бакшеев, Н.М.Коломоец, Ю.В.Кукуреккин,
В.А.Косяченко, И.В.Круть, О.Н.Савченко, Н.Н.Панина**
*Государственный институт усовершенствования врачей
Минобороны России, (Москва),
52 Консультативно-диагностический центр Минобороны
России,
Луганская областная клиническая психоневрологическая
больница*

Каннабис (лат. Cannabis) - род травянистых растений семейства Коноплевых (Cannabaceae), включающий несколько видов: конопля полезная, или посевная (Cannabis sativa), конопля индийская (Cannabis indica), конопля сорная (Cannabis ruderalis). Каннабис имеет богатую историю использования в качестве пищи (семена), материала для изготовления бумаги, ниток, одежды, обуви, веревок, канатов и тросов (стебли растения состоят из весьма прочных волокон), а также сырья для получения наркотических продуктов (марихуана, гашиш и др.). В далекое прошлое уходит и история терапевтического использования каннабиса [1].

1. Исторические аспекты использования каннабиса в медицине. Имеются сведения, что еще 5000 лет назад в Китае каннабис применяли в качестве лекарственного средства при малярии, запоре, ревматической боли, родах, а в смеси с вином - для обезболивания при хирургических манипуляциях. Широко использовали в медицинских целях в Азии, на Среднем Востоке, на юге Африки и в Южной Америке. А в XIX веке каннабис стал одним из наиболее широко применяемых лекарственных средств и в Европе. Ирландский ученый и врач W.B. O'Shaughnessy во время пребывания в Индии наблюдал эффекты применения конопли в качестве обезболивающего, противосудорожного, спазмолитического, противорвотного и

снотворного средства. В 1842 г. W.B. O'Shaughnessy [2] опубликовал результаты применения каннабиса, в которых отметил миорелаксирующий, противосудорожный, анальгезирующий и противорвотный эффекты. После этой публикации использование каннабиса в медицинских целях быстро распространилось. В Англии средства на его основе вскоре стали "безрецептурными", а в 1854 г. они были внесены в Фармакопею США, после чего американский рынок наводнили лекарственные средства, содержащие каннабис [3]. Личный врач королевы Виктории J.R. Reynolds на основании более чем 30-летнего опыта в 1890 г. писал, что очищенная индийская конопля при условии осторожного применения является одним из наиболее ценных лекарственных средств. Он считал ее эффективной при многих заболеваниях, включая старческую бессонницу, невралгию, периодическую боль у женщин, мигрень, боль при подагре, клонические спазмы и некоторые эпилептиформные судороги при поражениях головного мозга, ночные судороги, астму, дисменорею и др. [4].

Тем не менее, Каннабис в США был объявлен вне закона в 1928 г. в результате ратификации Женевской конвенции 1925 г., а в последующем - и другими законодательными актами. В настоящее время, в эпоху дефицита энергетических ресурсов, вновь возрос интерес к данному растению.

II. Структура эндоканнабиноидной системы и ее функционирование.

I. Рецепторы и их лиганды. Каннабинол был идентифицирован еще в 1895 г., а каннабидиол - в 1934 г. Однако более важным стало открытие израильскими учеными Y. Gaoni и R. Mechoulam в 1964 г. основного психоактивного компонента каннабиса - дельта-9-тетрагидроканнабинола (Δ^9 -tetrahydrocannabinol/THC) [5]. Каннабинол и каннабидиол не являются психоактивными веществами и, как и другие каннабиноиды (более 60), оказывают аддитивное, синергическое или антагонистическое действие в отношении эффектов THC [6].

Спустя 24 года после открытия THC, в 1988 г., W.A. Devane и соавторы [7] описали его клеточную мишень, известную в настоящее время как каннабиноидный рецептор 1-го типа

(CB1). В 1993 г. был идентифицирован каннабиноидный рецептор 2-го типа - CB2 [8]. Оба рецептора ингибируют накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАР киназы) в клетке [9].

CB₁ рецепторы преимущественно представлены в центральной нервной системе (ЦНС) [3], но также, хотя и в меньшей степени в различных периферических тканях, включая миокард [10, 11, 12], постганглионарные анатомические нервные терминалы [3], сосудистом эндотелии и гладкомышечных клетках [13], жировой ткани [14-15], печени [15, 16, 17] и скелетной мускулатуре [18]. В ЦНС CB₁ рецепторы широко представлены в областях головного мозга, функции которых связаны с контролем двигательной деятельности, когнитивными функциями, эмоциональными реакциями, мотивированным поведением и гомеостазом (базальные ганглии, включая бледный шар и черное вещество; структуры лимбической, включая гиппокамп, и паралимбической системы; мозжечок; кора головного мозга, в частности - задняя поясная (posterior cingulate gyrus) и парагиппокампальная (parahippocampal gyrus) извилины левого полушария), а также в структурах, участвующих в восприятии и регулировании ноцицептивных сигналов [3, 19]. CB₁ рецепторы имеют пресинаптическую локализацию и участвуют в синаптической нейтронансмиссии [20, 21]. Вне головного мозга эндоканнабиноидная система является одним из ключевых модуляторов автономной нервной системы, иммунной системы и в микроциркуляторном русле.

CB₂ рецепторы расположены на клетках иммунной и гемопозитической систем [22], в головном мозге [23], печени [17], миокарде [12] и эндотелии коронарных сосудов человека и гладкомышечных клетках [13]. Оба CB₁ и CB₂ рецептора относятся к семейству G-протеинсвязанных рецепторов. Соответствуют они друг другу по уровню составляющего их белка (44%) и числа трансмембранных доменов (68%), которые, как предполагают, содержат участки для связывания с каннабиноидами [24]. Несмотря на это, THC и большинство синтетических каннабиноидов имеют схожую афинность для этих двух рецепторов и только недавно синтезированы селективные ли-

ганды (агонисты и антагонисты) для обоих типов рецепторов [3]. Однако, антагонисты, к CB_1 и CB_2 рецепторам могут иметь и обратные агонистические свойства [25], таким образом их эффекты не обязательно отражают блокирование тонизирующего действия эндоканнабиноидов [3].

Согласно последним результатам научных исследований основной физиологический эффект каннабиноидов заключается в регуляции высвобождения нейротрансмиттеров посредством активации пресинаптических CB_1 рецепторов расположенных на различного типа терминалях аксонов в головном мозге, при этом оказывается комплексное воздействие на различные эндокринные системы с соответствующим патофизиологическим ответом (табл.1). [18].

Эндоканнабиноиды представляют собой небольшого размера молекулы - производные арахидоновой кислоты. К основным эндоканнабиноидам относятся: **арахидоноилэтаноламид (AEA)**, или анандамид (от санскритского ananda - блаженство), который был идентифицирован в 1992 г. [26], и **2-арахидоноилглицерол (2-AG)**, идентифицированный в 1995 г. независимо друг от друга *Mechoulam et al. (1995)* и *Sugiura et al. (1995)* [27, 28]. Оба AEA и 2-AG образуются на клеточной мембране из мембранного предшественника фосфолипида и синтез обоих лигандов включает в себя множественные параллельные биосинтетические пути [19,29], в то время как энзиматическая деградация включает всего один путь [30].

Анандамид неполный/полный агонист CB_1 рецепторов, что зависит от типа ткани и биологического ответа, хотя он также связывает и CB_2 рецепторы, обладая малой эффективностью на них и оказывая антагонистическое действие [31]. Анализ уровней анандамида и 2-AG в головном мозге позволил предположить об их роль в ретроградной нейротрансмиссии, механизм которой до конца не изучен [32].

Эндоканнабиноиды высвобождаются по мере надобности ("on demand") в ответ на деполяризацию, индуцированную повышением внутриклеточного кальция или активации различных метаболитотропных рецепторов [33-35], посредством рецепторстимулируемого расщепления мембранных липидных пре-

курсоров и служат в качестве ретроградных сигнальных мессенджеров в ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)- и глутаматергических синапсах, а также модуляторов постсинаптической нейротрансмиссии, взаимодействуя с другими нейротрансмиттерами, включая допамин [3, 33].

Таблица 1

Влияние активации каннабиноидных рецепторов CB_1 на различные эндокринные системы
[Pagotto U. et al., 2006][18]

Эндокринная ось	Влияние каннабиноидов
Гипоталамус-гипофиз - надпочечник	Стимуляция CRH
	Стимуляция ПРА антагонистами CB_1 рецепторов
	Направленная стимуляция уровня продукции клетками АСТН (спорные данные)
	Данные о влиянии на надпочечник отсутствуют
Гипоталамус-гипофиз - гормон роста	Ингибирование через активацию соматостатина
Гипоталамус-гипофиз - щитовидная железа	Подавление секреции T_3 и T_4 прямым действием на железу
Гипоталамус-пролактин	Действие (двухфазное: активация - подавление) на уровень пролактина продуцируемых клеток
	Ингибирование через активацию допамина
Гипоталамус-гипофиз - половые железы	Отсутствие эффекта на FSH
	Ингибирование LH через многократное действие на нейрональные системы регулирующие секрецию GnRH
	Ингибирование тестостерона и выработки яичниками андрогенов
	Ингибирование фертильности спермы и ее количества

Примечание: CRH - кортикотропин релизинг гормон; ПРА - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось; АСТН - адренкортикотропный гормон; T_3 и T_4 - гормоны щитовидной железы; FSH - фолликулинстимулирующий гормон; LH - лютеинизирующий гормон; GnRH - гонадотропин релизинг гормон.

Эндоканнабиноиды транспортируются внутрь клетки специфической системой захвата и инактивируются при участии гидролазы амидов жирных кислот (fatty acid amide hydrolase/FAAH) и моноацилглицероллипазы. После осуществления эффекта эндоканнабиноиды быстро разрушаются [18].

2. Механизм действия. Определенный $G_{1/0}$ -зависимый механизм клеточной передачи позволяет CB_1 и CB_2 рецепторам участвовать в клеточной сигнальной системе через G-протейны зависимые внутриклеточные пути [36]. Активация ЭКБС через CB_1 -рецепторы медирует гипотензию, ассоциированную с геморагиями, септическим, кардиогенным шоком, развитием цирроза печени, и доксирубицин индуцированной сердечной недостаточности [12]. Кроме того, активируются кардиоваскулярные факторы риска метаболического синдрома - нарушение липидного обмена, абдоминальное ожирение, стеатоз печени, резистентность к инсулину и лептину [37-42]. Вместе с тем ЭКБС через активацию CB_1 рецепторов также активируется как компенсаторный механизм при различных формах артериальной гипертензии, где она не только противодействует повышению артериального давления (АД), но также увеличивает сократительную способность миокарда [11, 43].

Активация CB_1 рецепторов эндоканнабиноидами вносит вклад в модулирование сердечно-сосудистых факторов риска, связанных с ожирением/метаболическим синдромом и диабетом (например нормализация липидов плазмы крови, уменьшение абдоминального ожирения, стеатоза печени и резистентности к инсулину и лептину) [37-41, 44-45] через механизмы, которые пока еще полностью не раскрыты [30]. Кроме того, эндоканнабиноидная активация CB_1 рецепторов может также приводить к гипотензии и уменьшать сократительность миокарда, ассоциированные с различными формами шока и сердечной недостаточности (СН), в то время как активация CB_1 рецепторов у гипертоников через гомеостатические механизмы противодействует повышению АД [30].

Дополнительная активация CB_2 рецепторов в эндотелиальных и воспалительных клетках эндогенными и экзогенными лигандами приводит к ограничению эндотелиального воспалительного ответа, хемотаксиса, адгезии воспалительных клеток через увеличение выработки эндотелием провоспалительных медиаторов, которые играют ключевую роль в прогрессировании атеросклероза и реперфузионного повреждения [13, 46, 48, 47, 49]. Активация CB_2 рецепторов медирует различный проти-

вовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты [3], и как было недавно показано уменьшает прогрессирование атеросклероза (аполипоротеина Е модели мышей), предположительно уменьшая возможность пролиферации и продукции интерферона (INF)- γ лимфоидными клетками и ингибировании хемотаксиса и миграции макрофагов [46]. Активация CB_2 рецепторов также уменьшает содержание фактора некроза опухоли (TNF)- α или бактериальных эндотоксинов (липолисахарид), которые индуцируют сосудистый воспалительный ответ, ишемическое/реперфузионное повреждение [30, 13].

Таким образом, селективная активация CB_1 и CB_2 рецепторов или ингибирование CB_1 рецепторов может приводить к ряду терапевтических эффектов (табл. 2).

Таблица 2

Эффекты стимуляции ЭКБС и влияние римонабан-та [Pacher P. et al., 2008, 2009] [30,50]

Область стимуляции	Результат активации CB_1 рецепторов	Римонабант (блокада CB_1 рецепторов)
ЦНС	Аппетит \uparrow Температура тела \downarrow	\downarrow
Сердечнососудистая система	ЧСС \downarrow	
	АД \downarrow	\uparrow у лиц с гипотонией
	Контрактивность миокарда \downarrow	
	Коронарная дилатация \uparrow	
	Апоптоз \uparrow Сосудистое воспаление \uparrow	\downarrow
Печень	Липогенез \uparrow	\downarrow
	Инсулин и лептин резистентность \uparrow	\downarrow
Жировая ткань	Холестерин ЛПВП \downarrow	\uparrow
	Триглицериды плазмы \uparrow	\downarrow
	Толерантность к глюкозе \downarrow	\uparrow
	Термогенез \downarrow	\uparrow
	Адипонектин \downarrow	\uparrow
Скелетная мускулатура	Миграция TNF- α	\downarrow
	IL 6, IL 12	\downarrow
	MCP-1	\downarrow
	NF- κ B	\downarrow
Провоспалительные клетки (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги)		
Примечание: ЦНС – центральная нервная система; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL 6 – интерлейкин 6; IL 12 – интерлейкин 12; MCP-1 – протеин 1 хемотаксиса моноцитов; NF- κ B – нуклеарный фактор каппа B; \uparrow – повышение; \downarrow – снижение.		

В настоящее время признано, что эндоканнабиноидная система (ЭКБС) - общая система восстановления после стресса, обычно находящаяся в неактивном состоянии. Является одной из самых ранних систем в эволюции клетки и обладает различными эффектами на организм. Она временно активируется для того, чтобы восстановить, вернуть после стресса в исходное состояние гомеостаз организма.

Литература

1. Robson P. *Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids* / P. Robson // *Br. J. Psychiatry*. - 2001. - Vol. 178. - P. 107-115.
2. O'Shaughnessy W. B. *On the preparations of the Indian hemp, or ganjah* / W. B. O'Shaughnessy // *Trans. Med. and Phy. Soc. - Bengal*, 1842. - P. 71-102.
3. Pacher P. *The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy* / P. Pacher, S. Batkai, G. Kunos // *Pharmacol. Rev.* - 2006. - Vol. 58. - P. 389-462.
4. Reynolds J. R. *Therapeutical uses and toxic effects of cannabis indica* / J. R. Reynolds // *Lancet*. - 1890. - Vol. 1. - P. 637-638.
5. Gaoni Y. *Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish* / Y. Gaoni, R. Mechoulam // *J. Am. Chem. Soc.* - 1964. - Vol. 86. - P. 1646-1647.
6. Ashton C. H. *Pharmacology and effects of cannabis: a brief review* / C. H. Ashton // *Br. J. Psychiatry*. - 2001. - Vol. 178. - P. 101-106.
7. *Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain.* / W. A. Devane, F. A. Dysarz, M. R. Johnson [e.a.] // *Mol. Pharmacol.* - 1988. - Vol. 34(5). - P. 605-613.
8. Munro S. *Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids* / S. Munro, K. L. Thomas, M. Abu-Shaar // *Nature*. - 1993. - Vol. 365. - P. 61-65.
9. *Cannabinoid CB1 and CB2 receptor ligand specificity and the development of CB2-selective agonists* / J. S. Ashlon, J. L. Wrigth, J. M. McPartland, J. D. A. Tyndall // *Current. Medicinal Chemistry*. - 2008. - Vol. 15. - P. 1428 - 1443.
10. *Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle* / A. Bonz, M. Laser, S. Kullmer [e.a.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 657-664.
11. *Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension* / S. Batkai, P. Pacher, D. Osei-

- Hyiaman [e.a.] // Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 1996-2002.
12. *Pharmacological inhibition of CB1 cannabinoid receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity* / P. Mukhopadhyay, S. Batkai, M. Rajesh [e.a.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 528-536.
 13. *CB2 cannabinoid receptor agonists attenuate TNF-alpha-induced human vascular smooth muscle cell proliferation and migration* / M. Rajesh, P. Mukhopadhyay, G. Hasko [e.a.] // *Br. J. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 153. - P. 347-357.
 14. *The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis* / D. Cota, G. Marsicano, M. Tschop [e.a.] // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 112. - P. 423-431.
 15. *Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity* / S. Engeli, J. Bohnke, M. Feldpausch [e.a.] // *Diabetes*. - 2005. - Vol. 54. - P. 2838-2843.
 16. *Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity* / D. Osei-Hyiaman, M. DePetrillo, P. Pacher *physiol.* - 2008. - Vol. 294. - P. 9-12.
 18. *The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance* / U. Pagotto, G. Marsicano, D. Cota [e.a.] // *Endocrine Reviews*. - 2006. - Vol. 27. - P. 73-100.
 19. *Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce?* / V. Di Marzo // *Nat. Rev. Drug. Discov.* - 2008. - Vol. 7. - P. 438-455.
 20. *Functional neuroanatomy of the endocannabinoid system* / M. R. Pazos, E. Nunez, C. Benito [e.a.] // *J. Pharmacol. Biochem. Behav.* - 2005. - Vol. 81. - P. 239-247.
 21. *The endocannabinoid system: physiology and pharmacology* / F. Rodriguez de Fonseca, I. Del Arco, F. J. Bermudez-Silva [e.a.] // *Alcohol*. - 2005. - Vol. 40. - P. 2-14.
 22. *The endocannabinoid system and rimonabant: a new drug with a novel mechanism of action involving cannabinoid CB1 receptor antagonism - or inverse agonism - as potential obesity treatment and other therapeutic use* / S. Xie, M. A. Furjanic, J. J. Ferrara [e.a.] // *J. of Clinical. Pharmacy. and Therapeutics*. - 2007. - Vol. 32. - P. 209-231.
 23. *Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors* / M. D. Van Sickle, M. Duncan, P. J. Kingsley [e.a.] // *Science*. - 2005. - Vol. 310. - P. 329-332.
 24. *Lutz B. Molecular biology of cannabinoid receptors* / B. Lutz // *Prostagland. Leukotr. Essent Fatty Acids*. - 2002. - Vol. 66. - P. 123-142.

25. Bouaboula M. Regulation of peripheral cannabinoid receptor CB2 phosphorylation by the inverse agonist SR 144528: implications for receptor biological responses / M.Bouaboula, D.Dussossoy, P.Casellas // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol. 274. - P. 20397-20405.

26. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor / W.A.Devane, L.Hanus, A.Breuer [e.a.] // *Science (Wash DC)*. - 1992. - Vol. 258. - P. 1946-1949.

27. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors / Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L. [e.a.] // *Biochem. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 50. - P. 83-90.

28. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain / T.Sugiura, S.Kondo, A.Sukagawa [e.a.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1995. - Vol. 215. - P. 89-97.

29. Multiple pathways involved in the biosynthesis of anandamide / J.Liu, L.Wang, J.Harvey-White [e.a.] // *Neuropharmacology*. - 2008. - Vol. 54. - P. 1-7.

30. Modulation of the endocannabinoid system in cardiovascular disease: therapeutic potential and limitations / P.Pacher, P.Mukhopadhyay, R.Mohanraj [e.a.] // *Hypertension*. - 2008. - Vol. 52. - P. 601-607.

31. Endocannabinoid 2-arachidonyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by anandamide / W.Gonsiorek, C.Lunn, X.Fan [e.a.] // *Mol. Pharmacol.* - 2000. - Vol. 57. - P. 1045-1050.

32. Wilson R.I., Nicoll R.A. Endocannabinoid signaling in the brain / R.I.Wilson, R.A.Nicoll // *Science (Wash DC)*. - 2002. - Vol. 296. - P. 678-682.

33. Chevaleyre V. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS / V.Chevaleyre, K.A.Takahashi, P.E.Castillo // *Annu. Rev. Neurosci.* - 2006. - Vol. 29. - P. 37-76.

34. Activation of muscarinic acetylcholine receptors enhances the release of endogenous cannabinoids in the hippocampus / J.Kim, M.Isokawa, C.Ledent, B.E.Alger // *J. Neurosci.* - 2002. - Vol. 22. - P. 10182-10191.

35. Activity-dependent release and actions of endocannabinoids in the rat hypothalamic supraoptic nucleus / S.Di, C.Boudaba, R.Popescu [e.a.] // *J. Physiol. (Lond)*. - 2005. - Vol. 569. - P. 751-760.

36. Howlett A.C. Cannabinoid receptor signaling / A.C.Howlett // *Handbook Exp. Pharmacol.* - 2005. - Vol. 168. - P. 53-79.

37. Despres J.P. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia / J.P.Despres, A.Golay, L.Sjostrom // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 353. - P. 2121-2134.

38. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study / L.F.Van Gaal, A.M.Rissanen, A.J.Scheen [e.a.] // *Lancet*. - 2005. - Vol. 365. - P. 1389-1397.

39. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study / A.J.Scheen, N.Finer, P.Hollander [e.a.] // *Lancet*. - 2006. - Vol. 368(9548). - P. 1660-1672.

40. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study / A.J.Scheen, N.Finer, P.Hollander [e.a.] // *Lancet*. - 2006. - Vol. 368(9548). - P. 1660-1672.

41. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial / F.X.Pi-Sunyer, L.J.Aronne, H.M.Heshmati [e.a.] // *JAMA*. - 2006. - Vol. 295. - P. 761-775.

42. Long-term effect of CBI blockade with rimonabant on cardiometabolic risk factors: two year results from the RIO-Europe Study / L.F. Van Gaal, A.J. Scheen, A.M. Rissanen [e.a.] // *Eur. Heart. J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1761-1771.

43. Effect of rimonabant on blood pressure in overweight/obese patients with/without co-morbidities: analysis of pooled RIO study results / L.M.Ruilope, J.P.Despres, A.Scheen [e.a.] // *J. Hypertens.* - 2008. - Vol. 26. - P. 357-367.

44. Cardiovascular effects of cannabinoids in conscious spontaneously hypertensive rats / A.J.Wheal, T.Bennett, M.D.Randall, S.M.Gardiner // *Br. J. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 152. - P. 717-724.

45. The Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients: Effects of monotherapy with rimonabant, the first selective CBI receptor antagonist, on glycemic control, body weight, and lipid profile in drug-naive type 2 diabetes / J.Rosenstock, P.Hollander, S.Chevaller, A.Iranmanesh // *Diabetes Care*. - 2008. - Vol. 31. - P. 2169-2176.

46. Mach F. Effect of blockage of the endocannabinoid system by CB(1) antagonism on cardiovascular risk / F.Mach, F.Montecucco,

S.Steffens // *Pharmacol. Rep.* - 2009. - Vol. 61(1). - P. 13-21.

47. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice / S.Steffens, N.R.Veillard, C.Arnaud [e.a.] // *Nature.* - 2005. - Vol. 434. - P. 782-786.

48. Cannabinoid-2 receptor agonist HU-308 protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis / M.Rajesh, H.Pan, P.Mukhopadhyay [e.a.] // *J. Leukocyte. Biol.* - 2007. - Vol. 82. - P. 1382-1389.

49. The CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways / F.Montecucco, F.Burger, F.Mach, S.Steffens // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 2008. - Vol. 294. - P. 1145-1155.

50. Cannabinoid-2 receptor mediates protection against hepatic ischemia/reperfusion injury / S.Balkai, D.Osei-Hyiaman, H.Pan [e.a.] // *FASEB J.* - 2007. - Vol. 21. - P. 1788-1800.

Резюме

Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Кукурекин Ю.В., Косяченко В.А., Круть И.В., Савченко О.Н., Панина Н.Н. *Эндоканнабиноидная система и ее роль в регуляции гомеостаза у человека.*

В первой части настоящего систематического обзора были рассмотрены исторические аспекты применения марихуаны в лечебных целях, структура эндоканнабиноидной системы (ЭКБС), ее физиологическая роль в функционировании центральной нервной системы, возможности медикаментозного воздействия на ЭКБС и влияние на нее римоабанта.

Ключевые слова: эндоканнабиноидная система, римоабант.

Резюме

Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Кукурекин Ю.В., Косяченко В.А., Круть И.В., Савченко О.Н., Панина Н.Н. *Эндоканнабиноидна система та її роль в регуляції гомеостазу людини.*

У першій частині справжнього систематичного огляду були розглянуті історичні аспекти вживання марихуани в лікувальній меті, структура ендоканнабиноїдної системи (ЕКБС), її фізіологічна роль у функціонуванні центральної нервової системи, можливості медикаментозної дії на ЕКБС і вплив на неї римоабанта.

Ключові слова: ендоканнабиноїдна система, римоабант.

Summary

Bacsheev V.I., Colomoets N.M., Kukurekin Yu.V., Cosyachenco V.A., Crout I.V., Savchenko O.N., Panina N.N. *Endocannabinoid system and its role in adjusting of homeostasis of man.*

In the first part of the real systematic review the historical aspects of application of marijuana were considered in medical aims, structure of the endocannabinoid system (EKBS), its physiological role in functioning of CNS, possibilities of medicinal influence on EKBS and influence on it rimonabant.

Key words: endocannabinoid system, rimonabant.

Рецензент: д.мед.н., проф. Г.С. Рачкаускас

УДК 577.121: [616.33-002.44+616.12-008.331.1

СОДЕРЖАНИЕ ЛИПОКСИГЕНАЗНЫХ МЕТАБОЛИТОВ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ДИНАМИКА ИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Д.В.Белокобыльская, Ю.Г.Бурмак

Луганский государственный медицинский университет

Вступление

Значительная биологическая активность эйкозаноидов, многообразие эффектов в отношении различных функциональных систем организма, их модуляторная и медиаторная функции, были и остаются в фокусе внимания не только патофизиологов, но и клиницистов - как и ранее, сегодня не угас интерес к метаболитам липоксигеназной ферментной системы. Закономерно возникающие те или иные вопросы, по-видимому, обусловлены не только наличием у лейкотриенов локальных и системных модулирующих эффектов [4, 5, 7]. Имеются указания, свидетельствующие об активном влиянии лейкотриенов на образование супероксидных анионов, на высвобождение лизосомальных ферментов [3], на инициирование стимуляции выработки факторов активации тромбоцитов и связывания нейтрофилов [8], на непосредственное участие их в процессе воспаления и многое другое. Отметим, что лейкотриены (ЛТ) рассматривают не только как медиаторы образования язвенно-эрозивных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, но и как медиаторы постоянного воспаления в периаульцерозной зоне [1, 2, 9]. Можно думать, что уровень и динамика изменения биологически активных веществ являются одними из возможных индикаторов как течения, так и эффективности лечения воспалительного процесса, при этом мы не исключали, что коморбидная патология по количественным и динамическим характеристикам биологически активных веществ могла иметь те или иные отличия.