

ЭНДОКАННАБИНОИДЫ И ЭЙКОЗАНОИДЫ: БИОСИНТЕЗ, МЕХАНИЗМЫ ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ, РОЛЬ В ИММУННЫХ ПРОЦЕССАХ

Караман Ю.К., Лобанова Е.Г.

*Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,
г. Владивосток, Россия*

Резюме. Обзор посвящен современным представлениям о метаболитах арахидоновой кислоты – эндоканнабиноидам и эйкозаноидам, путях их биосинтеза, механизмах взаимодействия и роли в иммунных процессах. Приводятся новые данные литературы и результаты собственных исследований о перекрестности ферментативных путей биосинтеза эндоканнабиноидов и эйкозаноидов; влиянии синтетических лигандов каннабиноидных рецепторов на активность продукции провоспалительных цитокинов, эйкозаноидов; взаимосвязи между реактивностью иммунной системы и уровнем экспрессии эндоканнабиноидных рецепторов.

Ключевые слова: арахидоновая кислота, эндоканнабиноиды, эйкозаноиды, иммунная система

Адрес для переписки:

Караман Юлия Константиновна
к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории
биомедицинских исследований
НИИ Медицинской климатологии
и восстановительного лечения СО РАМН
690105, Россия, г. Владивосток – 105, ул. Русская,
73г.
Тел./факс: 8 (423) 234-55-02.
E-mail: karaman@inbox.ru

Авторы:

Караман Ю.К. – к.б.н., старший научный
сотрудник лаборатории биомедицинских
исследований Владивостокского филиала ФГБУ
«Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ
медицинской климатологии и восстановительного
лечения, г. Владивосток

Лобанова Е.Г. – к.м.н., старший научный
сотрудник лаборатории биомедицинских
исследований Владивостокского филиала ФГБУ
«Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ
медицинской климатологии и восстановительного
лечения, г. Владивосток

Поступила 19.09.2012
Отправлена на доработку 26.10.2012
Принята к печати 29.10.2012

ENDOCANNABINOIDS AND EICOSAMOIDS: BIOSYNTHESIS AND INTERACTIONS WITH IMMUNE RESPONSE

Karaman Yu.K., Lobanova E.G.

*Federal State Budget Institution «Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration»,
Vladivostok Branch Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences – Research Institute
of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok, Russian Federation*

Abstract. The review is dedicated to modern concepts of arachidonic acid metabolites, i.e., endocannabinoids and eicosanoids, their biosynthetic pathways, cross-talk mechanisms and participation in immune response. New information from literature and own results include data concerning overlapping enzymatic pathways controlling biosynthesis of endocannabinoids and eicosanoids. Impact of synthetic cannabinoid receptor ligands upon production rates of proinflammatory cytokines and eicosanoids is discussed, as like as relationships among immune system reactivity and expression levels of cannabinoid receptors. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 2, pp 119-130)

Keywords: arachidonic acid, endocannabinoids, eicosanoids, immune system

Address for correspondence:

Karaman Yulia K.
PhD (Biology), Senior Research Associate, Research
Institute of Medical Climatology and Rehabilitation
Treatment SB RAMN
690105, Russian Federation, Vladivostok-105,
Russkaya str., 73g.
Phone/fax: 7 (423) 234-55-02.
E-mail: karaman@inbox.ru

Authors:

Karaman Yu.K., PhD (Biology), Senior Research
Associate, Laboratory of Biomedical Studies Federal
State Budget Institution «Far Eastern Scientific
Centre of Physiology and Pathology of Respiration»,
Vladivostok Branch Siberian Branch of Russian
Academy of Medical Sciences – Research Institute
of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,
Vladivostok

Lobanova E.G., PhD (Medicine), Senior Research
Associate, Laboratory of Biomedical Studies Federal
State Budget Institution «Far Eastern Scientific
Centre of Physiology and Pathology of Respiration»,
Vladivostok Branch Siberian Branch of Russian
Academy of Medical Sciences – Research Institute
of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,
Vladivostok

Received 19.09.2012
Revision received 26.10.2012
Accepted 29.10.2012

В последнее время большой интерес представляют исследования различных сигнальных путей регуляции иммунного ответа. Важное место в клеточно-молекулярных механизмах функционирования иммунной системы отводится особым медиаторам — эндоканнабиноидам и эйкозаноидам (оксипирины). Данные медиаторы относятся к группе биологически активных веществ липидной природы, выполняющих множество функций в организме [10, 20, 25, 30, 46, 58]. Известна роль эйкозаноидов, их ферментов и рецепторов в развитии многих хронических заболеваний [27, 31, 57, 64]. Появляются единичные данные об участии эндоканнабиноидной системы в иммунных процессах [28, 38, 40, 44]. Субстратом для биосинтеза эндоканнабиноидов и эйкозаноидов служат фосфолипиды (ФЛ), содержащие арахидоновую кислоту (АК) (рис. 1) [7, 13, 56].

Общность эндоканнабиноидов и эйкозаноидов заключается также в использовании одних и тех же ферментных систем в процессе метаболизма [56]. Учитывая это, можно предположить потенциальную взаимосвязь между сигнальной функцией эндоканнабиноидов и эйкозаноидов, их совместную роль в иммунных процессах. Однако попытки ученых провести анализ функций и взаимодействий этих сигнальных систем имеют неоднозначный вывод. Остаются открытыми многие вопросы относительно механизмов взаимосвязи между вторичными мессенджерами эндоканнабиноидной и эйкозаноидной природы, особенностей их функционирования в норме и патологии. Обзор посвящен современным представлениям о метаболитах арахидоновой кислоты — эндоканнабиноидах и эйкозаноидах, путях их биосинтеза, механизмах взаимодействия и роли в иммунном ответе.

Синтез эйкозаноидов

Природа эйкозаноидов установлена в 1957 г., когда С. Бергстрём удалось выделить из везикулярных желез барана два вещества, которые были названы простагландинами F и E (PG). Термин «простагландин» ввел лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины в 1970 г. У. фон Эйлер. В 1964 г. С. Бергстрём и ван Дорп доказали, что предшественниками простагландинов является арахидоновая кислота, высвобождаемая из фосфолипидов [12, 65]. В 1976 г. Монкада сообщил об обнаружении вещества, препятствующего образованию тромбов и способного расширять сосуды. Впоследствии это вещество назвали простагландином I, или простациклином. Таким образом, к эйкозаноидам можно отнести большую группу молекулярных медиаторов, синтезирующихся преимущественно из арахидоновой кислоты. Известны три ферментативных пути окисления АК — с участием

мембранно-связанной циклооксигеназы (COX), цитоплазматических липоксигеназ (LOX) и эпоксигеназ (цитохром-P-450-подобных ферментов) [32, 57, 58, 62]. В зависимости от фермента, участвующего в синтезе эйкозаноида, различают простаиноиды (простагландины, тромбоксаны — TX), которые метаболизируются COX, и лейкотриены (LT), образующиеся при действии LOX [33, 43, 48, 59] (рис. 2).

Синтез эйкозаноидов по циклооксигеназному пути начинается с включения двух атомов кислорода в молекулу АК и образования нестабильных промежуточных продуктов — эндоперекисей. Далее в результате последовательных реакций с участием простагландин-12-синтазы эндоперекиси могут превращаться в простагландин-12 или простациклин, а при действии тромбоксан-А₂-синтазы — в тромбоксан А₂ (рис. 3). Различают две изоформы COX — COX-1 и COX-2. Предполагают, что COX-1 — это конститутивная форма фермента, которая регулирует гомеостатические функции организма, тогда как экспрессия COX-2 наблюдается при воспалении [59]. Ассоциация COX с воспалительной реакцией привела к разработке COX-селективных ингибиторов. Обе изоформы COX подавляются нестероидными противовоспалительными препаратами, такими как аспирин, ибупрофен и индометацин.

В метаболизме АК важное значение играет 5-липоксигеназа, под действием которой образуется нестабильное соединение — лейкотриен А₄ [22, 48]. Это промежуточное соединение является субстратом для двух различных ферментов: лейкотриен А₄-гидролазы и лейкотриен С₄-синтазы, образующих лейкотриен В₄ и С₄. Под действием глутаминил-трансферазы лейкотриен С₄ превращается в лейкотриен D₄, который в свою очередь под действием пептидазы превращается в лейкотриен LTE₄. В отличие от циклооксигеназы, присутствующей в конститутивной и индуцируемой формах в большинстве типов клеток, 5-липоксигеназа — менее распространенный фермент.

К высоко биологически активным метаболитам АК можно отнести 5,6-, 8,9-, 11,12- и 14,15-эпоксиэйкозатриеновые и 20-гидроксиэйкозатетраеновые кислоты, образующиеся в системе цитохрома P450 [62]. Цитохром P450 — универсальная гемсодержащая монооксигеназа, играющая важную роль в окислении многочисленных соединений, как эндогенных (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины), так и экзогенных (лекарства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды, канцерогены, мутагены и т.п.). Монооксигеназные метаболиты АК обладают широким спектром действия, часто разнонаправленной активностью [27].

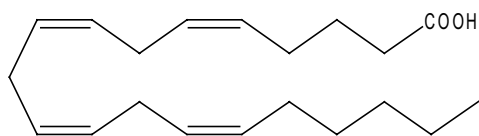


Рисунок 1. Арахидоновая кислота

Синтез эндоканнабиноидов

Научный интерес к каннабиноидам возрос в 60-е гг. 20-го века, когда был обнаружен компонент конопли Δ^9 -тетрагидроканнабиол (ТГК) [29]. В 1988 г. в ткани мозга удалось обнаружить специфические участки связывания для ТГК, получившие название каннабиноидных рецепторов 1 типа (CB_1) [18]. В 1990 г. был идентифицирован каннабиноидный рецептор 2 типа (CB_2) [19]. В последующем было показано, что каннабиноидные CB_1 -рецепторы локализируются в структурах периферической и центральной нервной систем, участвуют в процессах проведения и восприятия ноцицептивных сигналов. CB_2 -рецепторы экспрессируются преимущественно на иммунокомпетентных клетках, где они опосредуют иммуномодулирующий эффект [23, 45, 51].

Идентификация лигандов каннабиноидных рецепторов явилась следующим этапом в изучении механизмов действия каннабиноидов. В 1992 г. было показано, что этаноламид арахидоновой кислоты (арахидоноилэтанолламид) или анандамид является эндогенным лиган-

дом каннабиноидных рецепторов [18] (рис. 4А). В 1995 г. обнаружен второй лиганд каннабиноидных рецепторов – 2-арахидонилглицерол (2-АГ) [63] (рис. 4Б).

Основной биохимический путь образования анандамида начинается с N-арахидоноил фосфатидилэтаноламина под действием фосфолипазы D [66] (рис. 5).

Дегградация анандамида и других этаноламидов жирных кислот гидролазой (fatty acid amide hydrolase) приводит к образованию АК, которая является субстратом биосинтеза эйкозаноидов [17].

Гидролиз АК-содержащих фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилинозитола, наиболее богатого АК) фосфолипазой C приводит к образованию диацилглицерола, который в последующем под действием липазы метаболизируется в моноацилглицерол и далее в 2-арахидонилглицерол [20, 63] (рис. 6).

Взаимосвязь метаболических путей биосинтеза эндоканнабиноидов и эйкозаноидов

Ранее считалось, что метаболизм эйкозаноидов и эндоканнабиноидов протекает независимо друг от друга. Это предполагало участие не связанных между собой ферментных систем. В то же время липазы, которые инициируют биосинтез как оксилипинов, так и каннабиноидов, активируются идентичными вторичными мессенджерами (например, повышением уров-

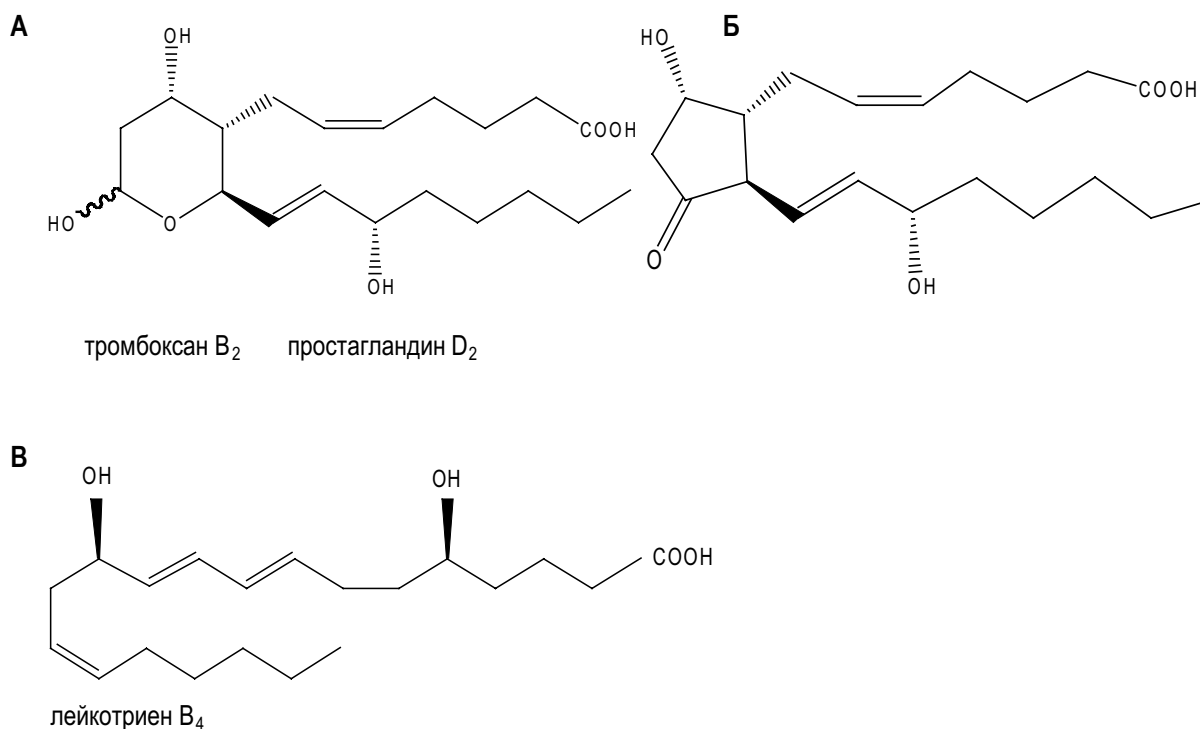


Рисунок 2. Эйкозаноиды

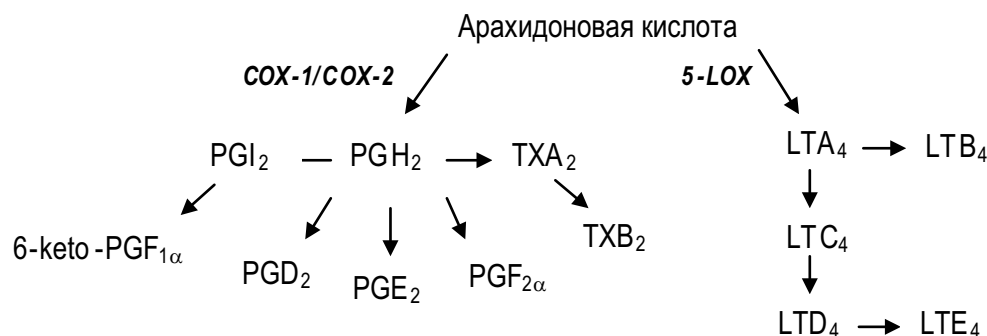


Рисунок 3. Циклооксигеназный и липоксигеназный каскад арахидоновой кислоты

ня внутриклеточного Ca^{2+}), что, вполне вероятно, может привести к одновременной инициации образования сигнальных молекул [14, 16]. Хэмпсон и соавт. впервые продемонстрировали способность LOX-12 использовать в качестве субстрата как арахидоновую кислоту, так и анандамид [35]. Метаболизм анандамида под действием LOX-12 приводит к образованию этаноламида 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты. Причем LOX-12 с одинаковой эффективностью использует в качестве субстрата как АК, так и анандамид. Способность метаболизировать анандамид была выявлена и для LOX-15 [26]. Yu et al. показали способность COX-2, но не COX-1 окислять этаноламиды жирных кислот [67]. В экспериментах на крысах с каррагинаниндуцированным некрозом лапы установлено, что ингибирование COX-2 приводит к накоплению анандамида. Это доказывает участие COX-2 в оксигенации эндоканнабиноидов. Существуют данные, что преобразованные 2-АГ и анандамид в COX-2 реакциях не являются лигандами для каннабиноидных рецепторов. Окисленные COX-2- или LOX-эндоканнабиноиды оказывают биологическую активность через специфические рецепторы. Однако, охарактеризованы только рецепторы для простагнандных лигандов [49]. Идентификация специфичных рецепторов для окисленных

эндоканнабиноидов является одной из основных задач в уточнении механизма их действия. В дальнейшем открытие этих рецепторов, установление физиологической роли и особенности функционирования при различных патологиях, выявление специфических блокаторов рецепторов окисленных эндоканнабиноидных лигандов даст новые фармакологические направления и возможные пути терапевтической коррекции. Имеющиеся факты подтверждают гипотезу, что оксигенация служит механизмом для модуляции активности эндоканнабиноидной системы. Снижение уровня противовоспалительных эндоканнабиноидов может быть одним из механизмов, с помощью которого COX-2 оказывает свое провоспалительное действие.

Только в 2007 г. появились первые доказательства сродства анандамида и цитохрома P450 [60]. Показана способность цитохрома P450 семейства 3A и 2D6 метаболизировать анандамид. Доказательств участия цитохрома P450 в деградации 2-АГ нет.

Известно, что каннабиноиды, и в частности анандамид, стимулируют секрецию арахидоновой кислоты и ее метаболитов [11, 53]. Как отмечалось выше, при гидролизе анандамида образуется свободная АК, которая затем может быть преобразована в эйкозаноиды в циклооксигеназ-

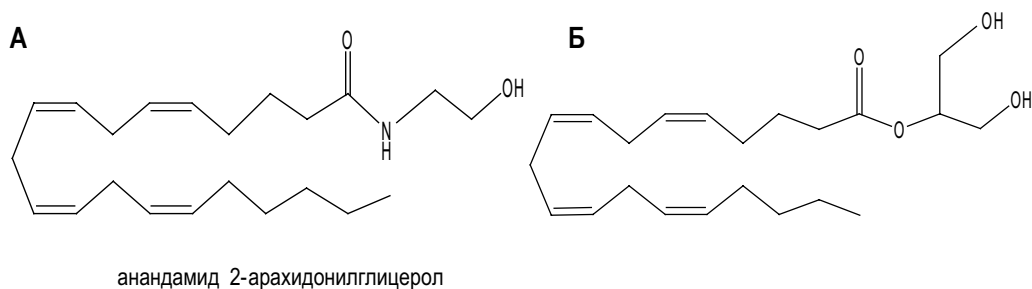


Рисунок 4. Эндоканнабиноиды



Рисунок 5. Метаболизм анандамида

ных или липоксигеназных реакциях (рис. 7, путь А). Кроме того, эндоканнабиноиды могут сами подвергаться действию COX или LOX, что также приводит к образованию эйкозаноидов (рис. 7, путь В) [40]. Следовательно, источником АК для синтеза эйкозаноидов могут быть не только АК-содержащие фосфолипиды, но и каннабиноиды. Возможно, обе реакции играют равнозначную роль в синтезе оксипинов.

Нами изучено дозозависимое действие синтетических лигандов каннабиноидных рецепторов WIN 55,212-2 и анандамида на синтез эйкозаноидов — лейкотриена B₄ и тромбоксана B₂ клетками крови в условиях *in vitro* [4]. Установлено, что синтетические лиганды каннабиноидных рецепторов дозозависимо блокируют липоксигеназный путь образования провоспалительного эйкозаноида — лейкотриена B₄, оказывая тем самым супрессорный эффект на активность иммунной системы. В низких концентрациях 0,1 и 1,0 мкМ WIN 55,212-2 и анандамид не влияли на уровень секреции лейкотриена B₄. Под действием WIN 55,212-2 и анандамида в дозе 3,0 мкМ наблю-

далось снижение уровня лейкотриена B₄. Наибольшее ингибирующее влияние синтетических лигандов каннабиноидных рецепторов на выработку клетками крови провоспалительного оксипина выявлено в концентрации 10,0 мкМ. Так, продукция лейкотриена B₄ под действием WIN55,212-2 в дозе 10,0 мкМ была снижена на 83% ($p < 0,001$), под влиянием анандамида — на 67% ($p < 0,001$). Следовательно, WIN55,212-2 в дозе 10,0 мкМ в большей степени ингибирует синтез лейкотриена B₄ клетками крови по сравнению с анандамидом. При этом WIN 55,212-2 и анандамид не влияли на синтез клетками крови тромбоксана B₂.

Полученные в эксперименте данные свидетельствуют, что синтетические каннабиноиды способны тормозить липоксигеназный путь биосинтеза эйкозаноидов, в результате чего угнетается образование провоспалительного медиатора — лейкотриена B₄. Тогда как синтез тромбоксана, по-видимому, осуществляется по механизмам, не затрагивающим эндоканнабиноидную систему. В работах S. Diaz [21] пока-

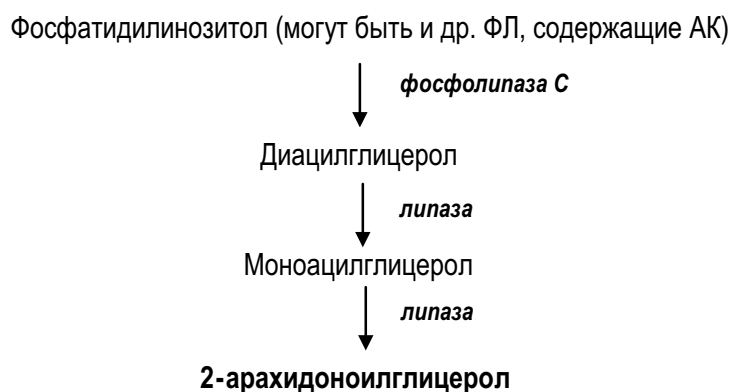


Рисунок 6. Синтез 2-арахидоноилглицерола

зана способность синтетического каннабиноида (Δ^9 -тетрагидроканнабинол) активировать метаболизм арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути. Этот эффект реализуется только при достаточно высоких концентрациях эндоканнабиноидных веществ (32 мкМ), что в физиологических условиях осуществить нереально. Противоречивые данные о влиянии эндоканнабиноидов на метаболизм жирных кислот и синтез эйкозаноидов обусловлены различием в используемых дозах синтетических каннабиноидов и в их химическом строении. Кроме того, эффект действия синтетических лигандов каннабиноидных рецепторов на синтез провоспалительных медиаторов имеет ярко выраженный дозозависимый характер. Данные исследования доказывают способность эндоканнабиноидной системы регулировать активность синтеза провоспалительных оксипинов.

Очевидная взаимосвязь ферментативных путей биосинтеза метаболитов арахидоновой кислоты дает основание предположить о перекрестности их биологических функций.

Роль метаболитов арахидоновой кислоты в иммунных процессах

В отличие от каннабиноидов биологические эффекты эйкозаноидов были открыты одновременно с установлением их структуры. Известно,

что эйкозаноиды служат вторичными мессенджерами гидрофильных гормонов, контролируют сокращение гладкомышечной ткани (кровеносных сосудов, бронхов, матки), принимают участие в высвобождении продуктов внутриклеточного синтеза (гормонов, мукоидов), оказывают влияние на метаболизм костной ткани, периферическую нервную систему, иммунную систему, передвижение и агрегацию клеток (лейкоцитов и тромбоцитов), являются эффективными лигандами болевых рецепторов. Эйкозаноиды действуют как локальные биорегуляторы на синтезирующие их клетки (аутокринное действие) и на соседние клетки (паракринное действие) путем связывания с мембранными рецепторами. В некоторых случаях их действие опосредовано цАМФ и цГМФ [57, 61, 64].

В условиях патологии количество эйкозаноидов резко возрастает [64]. При хронических воспалительных заболеваниях, таких как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, псориаз, экзема и др., лейкоциты, находящиеся в очаге воспаления, в большом количестве экспрессируют разнообразные ферменты, в том числе и фосфолипазу A_2 . Это приводит к освобождению АК, быстро метаболизирующейся в эйкозаноиды. Эйкозаноиды, в свою очередь, вызывают увеличение

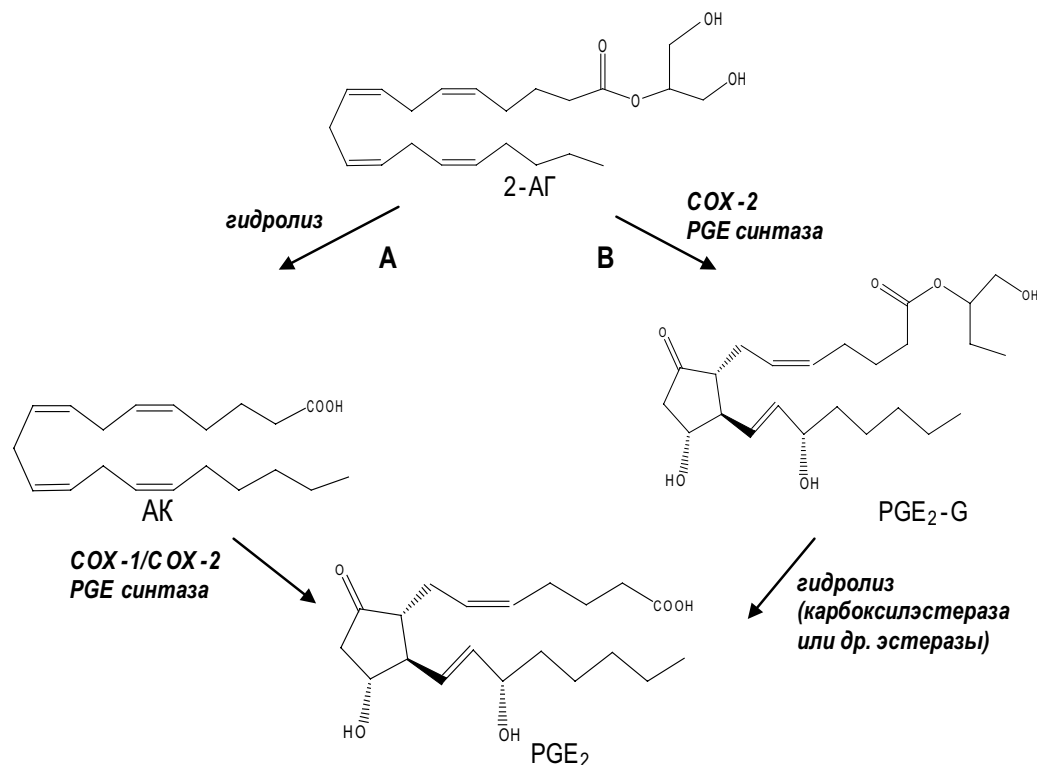


Рисунок 7. Метаболизм 2-арахидонилглицерола

проницаемости сосудистой стенки, экссудацию жидкой части крови в межклеточное пространство и отек тканей, увеличение притока крови и гиперемии тканей, повышение температуры, усиление миграции лейкоцитов в очаг воспаления, что влечет еще большее высвобождение фосфолипазы A_2 и дальнейшее поддержание воспаления.

Эйкозаноиды играют важную роль в развитии неспецифической системной воспалительной реакции [31]. Так, лейкотриены являются медиаторами аллергических и воспалительных процессов и синтезируются непосредственно лейкоцитами. Повышенный синтез лейкотриенов в основном происходит при аллергических реакциях немедленного типа и начинается после связывания антигена с IgE, фиксированного на поверхности этих клеток [22, 27]. Биологическое действие лейкотриена B_4 опосредуется через B-LT-рецептор [27].

Первым продуктом окисления арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути, который играет ключевую роль в аллергических реакциях немедленного типа и воспалении, является простагландин D_2 [65]. Он образуется в основном в тучных клетках. Появление простагландина D_2 в сыворотке свидетельствует о дегрануляции и развитии ранней фазы аллергической реакции немедленного типа. Внутрикожное введение PGD_2 вызывает расширение сосудов и повышение их проницаемости, что приводит к стойкой гиперемии и образованию волдыря, а также к выходу лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов из сосудистого русла [60]. Ингаляция простагландина PGD_2 вызывает бронхоспазм, что свидетельствует о важной роли этого метаболита арахидоновой кислоты в патогенезе анафилактических реакций и системного мастоцитоза.

Биологические функции эндоканнабиноидов также очень разнообразны. Эндоканнабиноиды регулируют вегетативную нервную, эндокринную, половую, иммунную системы, участвуют в координации движений, поддержании постоянной температуры тела, формировании процессов памяти и аппетита [1, 8-10, 25, 34, 36, 52, 54].

Подавление иммунного ответа природными каннабиноидами было показано в ряде исследований [21, 24]. Каннабиноиды снижают общую сопротивляемость к бактериальным и вирусным инфекциям, пролиферацию лимфоцитов, синтез антител, активность клеток-киллеров и макрофагов. На молекулярном уровне эти эффекты объясняются снижением синтеза интерферона, фактора некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкина (IL-2) [38, 39]. Rockwell и др. показали, что 2-АГ, анандамид подавляют секрецию IL-2 в активированных Т-клетках. В то же время было показано, что природные каннабиноиды вызывают

увеличение, а не уменьшение супернатантной IL-1 активности и увеличение пролиферации В-лимфоцитов [40]. Все эти данные предполагают сложный характер модуляции иммунного ответа каннабиноидами.

Лиганды каннабиноидных CB_2 -рецепторов ингибируют сигнальный путь, запускающий активацию комплекса toll-like рецепторов CD14/TLR4/MD2, стимуляция которых приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α) и детерминации Th1 иммунного ответа [56].

В исследованиях *in vitro* по изучению влияния синтетических лигандов каннабиноидных рецепторов WIN 55,212-2 и анандамида на синтез цитокинов иммунокомпетентными клетками [2, 3, 5] нами было выявлено, что каннабиноиды ингибируют способность иммунных клеток экспрессировать IL-2, IL-8, TNF α . Выявленные эффекты свидетельствуют об иммуномодулирующей способности каннабиноидов. В то же время остался открытым вопрос по какому механизму осуществляется регуляция иммунной системы — через непосредственное влияние каннабиноидов на синтез провоспалительных медиаторов или опосредованно через каннабиноидные CB -рецепторы? Поскольку известно, что многие свои эффекты каннабиноиды реализуют по рецептор-независимому пути [15].

Как отмечалось выше эндоканнабиноидная система включает два основных типа рецепторов — CB_1 -рецепторы, которые преимущественно экспрессируются в области головного и спинного мозга, отвечают за двигательные и когнитивные функции, и каннабиноидные CB_2 -рецепторы [18, 45]. По литературным данным известно, что CB_2 -рецепторы в основном локализуются на мембранах иммунокомпетентных клетках, где они опосредуют иммунорегуляторный эффект [28]. Нашими исследованиями также показано, что CB_2 -рецепторы локализуются на иммунных клетках, тогда как CB_1 -рецепторы не были идентифицированы на клетках иммунной системы. Цитометрический анализ CB_2 -рецептора на иммунокомпетентных клетках показал, что в норме содержание CB_2 -рецептора не менее 90% [6].

Были смоделированы условия активации иммунной системы для установления роли CB_2 -рецептора в регуляции иммунного ответа. Стимуляция иммунной системы *in vivo* осуществлялась интракорпоральным облучением крови и обогащением крови озono-кислородной смесью. Индуцирование клеток иммунной системы *in vivo* путем интракорпорального облучения крови привело к снижению количества клеток, имеющих CB_2 -рецепторы до 60% [6]. После введения внутривенно озono-кислородной смеси

количество клеток, содержащих СВ₂-рецептор, снизилось до 70%. То есть при активации иммунной системы происходит снижение числа клеток, экспрессирующих эндоканнабиноидный СВ₂-рецептор. Снижение экспрессии СВ₂-рецептора на иммунных клетках может быть опосредовано их блокадой эндогенными синтезированными *de novo* каннабиноидами, в результате чего запускается программа лимитирования функции каннабиноидной системы и тем самым активируется иммунная система. В то время как в условиях нормы повышенная экспрессия каннабиноидного СВ₂-рецептора приводит к сохранению физиологического баланса между синтезом про- и противовоспалительных медиаторов. Совокупность полученных результатов исследования позволяет заключить, что блокада экспрессии СВ₂-рецептора при формировании иммунного ответа является важным механизмом регуляции воспалительного процесса. Доказана реципрокная взаимосвязь между активностью иммунной и эндоканнабиноидной системами. Новые дан-

ные о роли эндоканнабиноидной системы в регуляции иммунного ответа вносят существенный вклад в изучение клеточно-молекулярных механизмов развития воспалительной реакции.

Заключение

Таким образом, метаболиты арахидоновой кислоты являются важным звеном, участвующим в регуляторных механизмах иммунометаболического ответа клетки и опосредующим интенсивность воспалительных процессов. Взаимосвязь между метаболизмом эндоканнабиноидов и эйкозаноидов предполагает перекрестность выполняемых ими функций и взаиморегуляцию. Дальнейшие исследования в этом направлении расширят понимание клеточно-молекулярных механизмов сигнальной коммуникации и межсистемной интеграции компонентов эндоканнабиноидной и эйкозаноидной систем, позволят разработать инновационные технологии управления их функционированием.

Список литературы

1. Крылатов А.В., Ужаченко Р.В., Маслов Л.Н., Угдыжекова Д.С. Анандамид и R-(+)метанандамид предупреждают развитие ишемических и реперфузионных аритмий у крыс посредством стимуляции СВ₂-рецепторов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2002. — № 3. — С. 6-9.
2. Лобанова [Исаченко] Е.Г., Виткина Т.И., Бердышев Е.В. Влияние лигандов каннабиноидных рецепторов WIN 55,212-2 и анандамида на выработку TNF- α и ИЛ-8 лейкоцитами крови здоровых лиц и больных с аллергопатологией // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2003. — № 2. — С. 86-91.
3. Лобанова Е.Г. Влияние лигандов каннабиноидных рецепторов на реактивность иммунокомпетентных клеток. — Изд. Lambert Academic Publishing (Германия). — 2011. — 128 с.
4. Лобанова Е.Г. Влияние синтетических лигандов каннабиноидных рецепторов на экспрессию эйкозаноидов *in vitro* // Бюллетень СО РАМН. — 2012. — Т. 32, № 2. — С. 5-8.
5. Лобанова Е.Г. Действие синтетических лигандов каннабиноидных рецепторов на реактивность иммунокомпетентных клеток *in vitro* // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11, № 2-3. — С. 261-264.
6. Лобанова Е.Г. Роль эндоканнабиноидных рецепторов в регуляции иммунного ответа // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14, № 3. — С. 189-194.
7. Сергеева М.Г., Варфоломеева А.Т. Каскад арахидоновой кислоты. — М.: Народное образование, 2006. — 256 с.
8. Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2004. — № 67 (2). — С. 70-78.

Ссылки 9-67 см. в References (см. pp. 128-130). See References for numbers 9-67 at pp. 128-130.

References

1. Krylatov A.V., Uzhachenko R.V., Maslov L.N., Ugdyzhkova D.S. Anandamide and R-[+]methanandamide prevent development of ischemic and reperfusion arrhythmia in rats by stimulation of CB₂-receptors [Anandamide and R-[+]methanandamide prevent development of ischemic and reperfusion arrhythmia in rats by stimulation of CB₂-receptors]. *Experimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, 2002, no. 3, pp. 6-9.
2. Lobanova [Isachenko] E.G., Vitkina T.I., Berdyshev E.V. Vliyanie ligandov kannabinoidnykh retseptorov WIN 55,212-2 i anandamida na vyработку TNF- α i IL-8 leykotsitami krovi zdorovykh lits i bol'nykh s allergopatologiyey [Influence of cannabinoid receptor ligands and anandamide on TNF- α and IL-8 production by peripheral

blood leukocytes from healthy people and patients with allergy]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya – Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2003, no. 2, pp. 86-91.

3. Lobanova E.G. Vliyanie ligandov kannabinoidnykh retseptorov na reaktivnost' immunokompetentnykh kletok [Influence of cannabinoid receptor ligands on immunocompetent cells activity]. *Publishing, German, Izdatel'stvo Lambert Academic – Izdatelstvo Lambert Academic*, 2011. 128 p.

4. Lobanova E.G. Vliyanie sinteticheskikh ligandov kannabinoidnykh retseptorov na ekspressiyu eykozanoidov *in vitro* [Influence of the cannabinoid receptors synthetic ligands on eicosanoids synthesis *in vitro*]. *Byulleten' SO RAMN – Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, no. 2, pp. 5-8.

5. Lobanova E.G. Deystvie sinteticheskikh ligandov kannabinoidnykh retseptorov na reaktivnost' immunokompetentnykh kletok *in vitro* [Effects of syntetic cannabinoid receptor ligands win 55,212-2 and anandamid upon *in vitro* activity of immunocompetent cells]. *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2009, vol. 11, no. 2-3, pp. 261-264.

6. Lobanova E.G. Rol' endokannabinoidnykh retseptorov v regulyatsii immunnogo otveta [Role of endocannabinoid receptors in immune response regulation]. *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 189-194.

7. Sergeeva M.G., Varfolomeeva A.T. Kaskad arakhidonovoy kisloty [Cascade of arachidonic acid]. *Moscow, «Narodnoe Obrazovanie» – «Narodnoe Obrazovanie»*, 2006. 256 p.

8. Churyukanov M.V., Churyukanov V.V. Funktsional'naya organizatsiya i terapevticheskiy potentsial endogennoy kannabinoidnoy sistemy [Functional organization ant therapeutic potential of the endogenous cannabinoid system]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 2004, vol. 67, no. 2, pp. 70-78.

9. Baker D., Pryce G., Croxford J. L., Brown P., Pertwee R.G., Huffman J.W., Layward L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*, 2000, no. 404, pp. 84-87.

10. Battista N., Tommaso M., Bari M., Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front. Behav. Neurosci*, 2012, no. 6, p. 9.

11. Berdyshev E.V., Boichot E., Germain N., Allain N., Anger J.P., Lagente V. Influence of fatty acid ethanolamides and D9-tetrahydrocannabinol on cytokine and arachidonate release by mononuclear cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, no. 330, pp. 231-240.

12. Bergström S., Danielsson H., Samuelsson B. Enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid. *Biochim. Biophys. Acta*, 1964, no. 90, pp. 207-210.

13. Brash A.R. Arachidonic acid as a bioactive molecule. *J. Clin. Invest.*, 2001, vol. 107, pp. 1339-1345.

14. Brenowitz S.D., Regehr W.G. Calcium dependence of retrograde inhibition by endocannabinoids at synapses in to purkinje cells. *J. Neurosci*, 2003, vol. 23, pp. 6373-6384.

15. Bueb J.L., Lambert D.M., Tschirhart E.J. Receptor-independent effects of natural cannabinoids in rat peritoneal mast cells *in vitro*. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001, vol. 1538, pp. 252-259.

16. Cadas H., Gaillet S., Beltramo M., Venance L., Piomelli D. Biosynthesis of an endogenous cannabinoid precursor in neurons and its control by calcium and cAMP. *J. Pancreas*, 2004, no. 5, pp. 41-43.

17. Cravatt B.F., Demarest K., Patricelli M.P., Bracey M.H., Giang D.K., Martin B.R., Lichtman A.H. Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, no. 16, pp. 9371-9376.

18. Devane W.A., Dysarz F.A.I., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.*, 1988, vol. 34, pp. 605-613.

19. 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, vol. 258, pp. 1946-1949.

20. Di Marzo V. Endocannabinoids: synthesis and degradation. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 2008, vol. 160, no. 1, pp. 1289-1296.

21. Diaz S., Specter S., Volanderhoek J.Y., Coffey R.G. The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on arachidonic acid metabolism in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, vol. 268, pp. 1289-1296.

22. Dixon R.A. Requirement of a 5-lipoxygenase-activating protein for leukotriene synthesis. *Nature*, 1990, vol. 343, pp. 282-284.

23. Farquhar-Smith W.P., Jaggar S.I., Rice A.S. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB1 and CB2-like receptors. *Pain*, 2002, vol. 97, pp. 11-21.

24. Farquhar-Smith W.P., Rice A.S. Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder. *Anesthesiology*, 2001, vol. 94, pp. 507-513.

25. Fonseca R.F., Arco D.I., Bermudez-Silva F.J. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol*, 2005, vol. 40, no. 1, pp. 2-14.

26. Forsell P.K., Brunnström A., Johannesson M., Claesson H.E. Metabolism of anandamide into coxamides by 15-Lipoxygenase-1 and glutathione transferases. *Lipids*, 2012 Jun 9 [Epub ahead of print].

27. Funk C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, 2001, vol. 294, pp. 1871-1875.
28. Galiegue S., Mary S., Marchand J., Dussosoy D., Carrière D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur. J. Biochem.*, 1995, no. 232, pp. 54-61.
29. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, no. 86, pp. 1646-1647.
30. Gertsch J., Leonti M., Raduner S., Racz I., Chen J.Z., Xie X.Q., Altmann K.H., Karsak M., Zimmer A. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *PNAS*, 2008, vol. 105, no. 26, pp. 9099-9104.
31. Gilroy D.W. Eicosanoids and the endogenous control of acute inflammatory resolution. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010, no. 42, no. 4, pp. 524-528.
32. Giuffrida A., Beltramo M., Piomelli D. Mechanisms of Endocannabinoid Inactivation: Biochemistry and Pharmacology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, no. 298, pp. 7-14.
33. Goldyne M.E., Burrish G.F., Poubelle P., Borgeat P. Arachidonic acid metabolism among human mononuclear leukocytes. Lipoxygenase-related pathways. *J. Biol. Chem.*, 1984, no. 259, pp. 8815-8819.
34. Habayeb O.M., Taylor A.H., Bell S.C., Taylor D.J., Konje J.C. Expression of the endocannabinoid system in human first trimester placenta and its role in trophoblast proliferation. *Endocrinology*. 2008, no. 149, no. 10, pp. 5052-5060.
35. Hampson A.J., Hill W.A., Zan-Phillips M., Makriyannis A., Leung E., Eglen R.M., Bornheim L.M. Anandamide hydroxylation by brain lipoxygenase: metabolite structures and potencies at the cannabinoid receptor. *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, no. 16, pp. 173-179.
36. Hiley C.R. Endocannabinoids and the heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2009, vol. 53, no. 4, pp. 267-276.
37. Howlett A.C., Wilken G.H., Pigg J.J., Houston D.B., Lan R., Liu Q., Makriyannis A. Azido- and isothiocyano-substituted aryl pyrazoles bind covalently to the CB1 cannabinoid receptor and impair signal transduction. *J. Neurochem.*, 2000, vol. 74, pp. 2174-2181.
38. Katona S., Kaminski E., Sanders H., Zajicek J. Cannabinoid influence on cytokine profile in multiple sclerosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, vol. 140, no. 3, pp. 580-585.
39. Kearn C.S., Hillard C.J. International cannabinoid research society. Symposium on the Cannabinoids. *Burlington*, 1999. 44 p.
40. Klein T.W., Newton C., Friedman H. Cannabinoid receptors and the cytokine network. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1998, no. 437, pp. 215-222.
41. Kozak K.R., Crews B.C., Ray J.L., Tai H.H., Morrow J.D., Marnett L.J. Metabolism of prostaglandin glycerol esters and prostaglandin ethanolamides *in vitro* and *in vivo*. *J. of Biological. Chemistry*, 2001, no. 276, pp. 993-998.
42. Kulkarni-Narla A., Brown D.R. Localization of CB1-cannabinoid receptor immunoreactivity in the porcine enteric nervous system. *Cell Tissue Res.*, 2000, vol. 302, no. 1, pp. 73-80.
43. Lewis R.A., Austen K.F., Soberman R.J. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1990, vol. 323, pp. 645-655.
44. Márquez L., Abanades S., Andreu M. Endocannabinoid system and bowel inflammation. *Med. Clin. (Barc)*, 2008, vol. 131, no. 13, pp. 513-517.
45. 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, vol. 346, pp. 561-564.
46. Mechoulam R., Fride E., Di Marzo V. Endocannabinoids. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, vol. 359, pp. 1-18.
47. Melis M., Pistis M., Perra S., Muntoni A.L., Pillolla G., Gessa G.L. Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. *J. Neurosci.*, 2004, vol. 24, pp. 3-62.
48. Murakami M. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, pp. 783-792.
49. Narumiya S., Fitzgerald G.A. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J. Clin. Invest.*, 2001, vol. 108, pp. 25-30.
50. Pertwee R.G., Brown D.T. Cannabis: The genus Cannabis. *Amsterdam: Harwood Academic Publishers*, 1998, pp. 125-174.
51. Pertwee R.G., Ross R.A. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2002, vol. 66, no. 2-3, pp. 101-121.
52. Pertwee R.G. Pharmacological actions of cannabinoids. In: *Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology*, 2005, vol. 168, pp. 1-51.
53. Racz I., Göthert M., Zimmer A. Anandamide effects on 5-HT3 receptors *in vivo*. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 596, pp. 98-101.
54. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br. J. Psychiatry*, 2001, vol. 178, pp. 107-115.
55. Rodriguez F., Arco I.D., Bermudez-Silva F.J. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol*, 2005, vol. 40, pp. 2-14.

56. Rouzer C.A., Marnett L.J. Endocannabinoid Oxygenation by Cyclooxygenases, Lipoxygenases, and Cytochromes P450: Cross-Talk between the Eicosanoid and Endocannabinoid Signaling Pathways. *Chem. Rev.*, 2011, vol. 111, no. 10, pp. 5899-5921.
57. Samuelsson B., Goldyne M., Granström E., Hamberg M., Hammarström S., Malmsten C. Prostaglandins and thromboxanes. *Annu. Rev. Biochem.*, 1978, vol. 47, pp. 997-1029.
58. Smith M.L., Murphy R.C. The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase pathways. Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes. *Amsterdam: Elsevier*, 2002. 300 p.
59. Smith W.L., Garavito R.M., DeWitt D.L. Prostaglandin endoperoxide H synthases [cyclooxygenases]-1 and -2. *J. Biol. Chem.*, 1996, vol. 271, pp. 157-160.
60. Snider N.T., Kornilov A.M., Kent U.M., Hollenberg P.F. Anandamide Metabolism by Human Liver and Kidney Microsomal Cytochrome P450 Enzymes to Form Hydroxyeicosatetraenoic and Epoxyeicosatrienoic Acid Ethanolamides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, vol. 321, pp. 590-597.
61. Soberman R.J., Christmas P. The organization and consequences of eicosanoid signaling. *Clin. Invest.*, 2003, vol. 111, no. 8, pp. 1107-1113.
62. Spector A.A. Arachidonic acid cytochrome P450 epoxygenase pathway. *J. Lipid Res.*, 2009, vol. 50, pp. 59-65.
63. 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, vol. 215, pp. 89-97.
64. Tapiero H., Nguyen B., Couvreur G. Polyunsaturated fatty acids [PUFA] and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed. Pharmacother.*, 2002, vol. 56, pp. 215-222.
65. Van Dorp D.A., Beerthuis R.K., Nugeteren D.H., Vonkeman H. The biosynthesis of prostaglandins. *Biophys. Acta*, 1964, vol. 90, pp. 204-207.
66. Wang J., Natsuo U. Biology of endocannabinoid synthesis system. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 2009, vol. 89, no. 3-4, pp. 112-119.
67. Yu M., Ives D., Ramesha C.S. Synthesis of Prostaglandin E2 Ethanolamide from Anandamide by Cyclooxygenase-2. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, pp. 21181-21186.