

О.Ю. Кытикова, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко, М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» —
 Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,
 Владивосток, Российская Федерация

Роль эндоканнабиноидной сигнальной системы в патофизиологии бронхиальной астмы и ожирения

Бронхиальная астма (БА) и ожирение представляют собой одну из серьезных проблем современности, требующих разработки эффективной терапевтической стратегии. Частое сочетание данных заболеваний у одного пациента свидетельствует об общих патофизиологических механизмах и необходимости их изучения для целенаправленного лекарственного воздействия. В качестве общего механизма и потенциальной терапевтической мишени может рассматриваться эндоканнабиноидная система, участвующая во множестве физиологических и патологических процессов, рецепторы которой экспрессируются во многих центральных и периферических тканях. Данная сигнальная система модулирует функции автономной нервной системы, иммунной системы и микроциркуляции; играет важную роль в регуляции баланса энергии, метаболизма углеводов и липидов. Основные исследования, направленные на изучение вопросов функционирования эндоканнабиноидной системы, были сфокусированы в области неврологии и психиатрии, в то же время многочисленные научные данные демонстрируют важность ее участия и в патогенезе других заболеваний. В частности, эндоканнабиноидная система вовлечена в механизмы развития ожирения. Активно изучается ее роль в патогенезе бронхиальной астмы. Широкая распространенность эндоканнабиноидной сигнальной системы и ее регуляторная роль в организме открывают перспективы терапевтического воздействия при лечении бронхиальной астмы и ожирения, а также, возможно, и фенотипа бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением. Обзор посвящен современным представлениям об эндоканнабиноидах, их рецепторах, механизмах действия и их роли в патофизиологии бронхиальной астмы и ожирения. Обсуждаются терапевтические перспективы и сложности, связанные с применением эндо- и фитоканнабиноидов в медицине.

Ключевые слова: ожирение, бронхиальная астма, эндоканнабиноиды.

(Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Роль эндоканнабиноидной сигнальной системы в патофизиологии бронхиальной астмы и ожирения. *Вестник РАМН*. 2019;74(3):200–209. doi: 10.15690/vramn1133)

Введение

Бронхиальная астма (БА) — широко распространенное хроническое заболевание органов дыхания, которое является актуальной медико-социальной проблемой мирового уровня [1]. Данное заболевание поражает от 1

до 18% населения в разных странах и имеет тенденцию к неуклонному увеличению числа больных [2], что сопряжено с поиском эффективной лекарственной стратегии. Ожирение также становится глобальной мировой эпидемией, и потребность в разработке новых терапевтических вмешательств не теряет своей актуальности [3].

Oxana Y. Kytikova, Tatyana P. Novgorodtseva, Yulia K. Denisenko, Marina V. Antonyuk, Tatyana A. Gvozdenko

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration —
 Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russian Federation

The Role of the Endocannabinoid Signaling System in the Pathophysiology of Asthma and Obesity

Bronchial asthma (BA) and obesity are one of the major modern problem, requiring the development of an effective therapeutic strategy. The frequent combination of these diseases in one patient indicates the general pathophysiological mechanisms and future study for targeted drug exposure are needed. The endocannabinoid system is involved in a variety of physiological and pathological processes and can be considered as a general mechanism and a potential therapeutic target in asthma and obesity, the receptors of the system are expressed in many central and peripheral tissues. This signal system modulates the functions of the autonomic nervous system, immune system and microcirculation, plays an important role in the regulation of energy balance, metabolism of carbohydrates and lipids. The main research aimed at studying the functioning of this system was focused on neurology and psychiatry, while numerous scientific data demonstrate the importance of the participation of this system in the pathogenesis of other diseases. In particular, this system is involved in the mechanisms of obesity. The role of the endocannabinoid system in the pathogenesis of asthma is actively studied. The wide prevalence of the endocannabinoid signaling system and its regulatory role in the body opens up prospects for therapeutic effects in the treatment of asthma and obesity, as well as the possible phenotype of asthma, combined with obesity. The review is devoted to modern ideas about endocannabinoids, their receptors, mechanisms of action and their role in the pathophysiology of asthma and obesity. The therapeutic prospects and difficulties associated with the use of endocannabinoids and phytocannabinoids in medicine are discussed.

Keywords: obesity, asthma, endocannabinoids.

(For citation: Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, DenisenkoYuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. The role of the endocannabinoid signaling system in the pathophysiology of asthma and obesity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(3):200–209. doi: 10.15690/vramn1133)

Наличие взаимосвязи между ожирением и БА позволяет рассматривать их сочетание не только как коморбидную патологию, но выделять как самостоятельный фенотип [4, 5]. Частое сочетание данных заболеваний у одного пациента свидетельствует об общих патофизиологических механизмах и необходимости их изучения для целенаправленного лекарственного воздействия. В качестве общего механизма и потенциальной терапевтической мишени может рассматриваться эндоканнабиноидная система (endocannabinoid system, eCA), к которой в последнее десятилетие приковано пристальное внимание специалистов [6–8].

Компоненты данной системы широко экспрессируются в центральных и периферических тканях и участвуют во множестве физиологических процессов. Хотя основные исследования, направленные на изучение вопросов функционирования eCA, были акцентированы в области неврологии и психиатрии, многочисленные научные данные продемонстрировали важность данной системы при различных заболеваниях. Активно изучается терапевтический потенциал фитоканнабиноидов и эндоканнабиноидов при различных заболеваниях, таких как рак [9], болезнь Альцгеймера [10], рассеянный склероз [11], кардиоваскулярные заболевания [12], хроническая боль [13], ожирение [14] и БА [15, 16].

Обзор посвящен современным представлениям об эндоканнабиноидах, их рецепторах, механизмах действия и их роли в патофизиологии БА и ожирения, а также вариантах их сочетанного течения. Обсуждаются терапевтические перспективы и сложности, связанные с применением эндо- и фитоканнабиноидов в медицине.

В базе данных PubMed осуществлялся поиск научных публикаций по заданной теме за последние 10 лет. В обзор включали только те источники информации, в которых освещались вопросы функционирования эндоканнабиноидной системы, роль эндоканнабиноидов при различных заболеваниях с акцентом на БА и ожирение, рассматривались перспективы применения эндоканнабиноидов в медицине. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «obesity» и «asthma» (545 статей), «endocannabinoids» (1034 статьи). Найденные по данному запросу названия статей просматривали и в случае их соответствия выбранной тематике рефераты статей подвергали анализу. Если анализ реферата соответствовал критериям включения, проводили поиск и анализ полнотекстового варианта статьи.

В базе PubMed из публикаций российских авторов, соответствующих критериям включения, было 692 журнальных статьи, 19 клинических испытаний и 2 метаанализа.

Эндоканнабиноидная система

Эндоканнабиноидная система является универсальной сигнальной системой, выполняющей в организме важные функции — от регуляции баланса энергии, метаболизма углеводов и липидов до участия в реализации иммунного ответа. Эндогенная каннабиноидная система включает в себя нейротрансмиттеры, или эндоканнабиноиды, каннабиноидные рецепторы для психоактивного ингредиента марихуаны Δ^9 -тетрагидроканнабинола (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC), а также ферментативные системы, участвующие в их синтезе, транспорте, метаболизме и деградации. Данная сигнальная система играет важную роль в регуляции функций мозга и физиологических процессов в организме, модулирует функции авто-

номной нервной системы, иммунной системы и микроциркуляции [17].

Эндоканнабиноиды являются эндогенными лигандами каннабиноидных рецепторов и представляют собой биоактивные липиды, высвобождаемые из клеточной мембраны при активации клетки. Эндоканнабиноиды включают в себя амиды, сложные эфиры и эфиры длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот. Наиболее изучены два эндоканнабиноида, являющихся производными арахидоновой кислоты — анандамид (N-арахидоноилэтаноламин; *N*-arachidonylethanolamide; anandamide, AEA) и 2-арахидоноилглицерол (2-AG; 2-arachidonoylglycerol, 2-AG) [18].

В настоящее время детально исследованы два каннабиноидных рецептора — CB1 и CB2 (cannabinoid receptor 1, 2). Однако последние научные данные свидетельствуют о существовании других каннабиноидных рецепторов, связанных с G-белками, которые расположены в центральной нервной системе, кишечнике, печени, костях, скелетных мышцах и жировой ткани (например, GPR18, GPR55, GPR119 и ряд других) [19] (рис. 1).

Рецепторы CB1 экспрессируются в областях мозга, ответственны за двигательные и когнитивные функции, память, способность к обучению и развитию положительных эмоций. Данные рецепторы обнаружены в структурах головного и спинного мозга, участвующих в регуляции гомеостаза и репродукции, температуры тела, сна и бодрствования, периферических и висцеральных ощущений [20]. Активация рецепторов CB1 на концах бронхиального нерва оказывает бронхолитическое действие. Эндоканнабиноидные CB1-рецепторы также вовлечены в модуляцию энергетического гомеостаза [21] и присутствуют в периферических органах, участвующих в энергетическом обмене [22, 23]. CB1-рецепторы экспрессируются в белой и бурой жировой тканях, печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе.

Рецепторы CB2 локализируются в лимфоидных органах, клетках иммунной системы и обладают иммунорегуляторными функциями. Экспрессия CB2 была зарегистрирована для В-клеток, моноцитов/макрофагов и эозинофилов. Активация каннабиноидного CB2-рецептора приводит к снижению синтеза лейкотриенов и миграции лейкоцитов, а также снижению уровня Т-хелпера 2 (Th2) [19]. По данным М. Motwani и соавт., селективный агонист CB2-рецептора продемонстрировал сильную противовоспалительную активность, опосредованную ингибированием хемоаттрактанта лейкоцитов лейкотриена B4 и антиагрегационных простагландин PGE2, тромбоксана B2 и простагландина F2 α [24]. Активация данного типа рецепторов на тучных клетках оказывает прямое противовоспалительное действие. Исследовательские данные свидетельствуют о важной роли тучных клеток в патофизиологии БА и раскрывают механизм их влияния на функции дыхательных путей. В норме содержание CB2-рецептора на иммунокомпетентных клетках — не менее 90%, по данным цитометрического анализа [25].

Фармакология эндоканнабиноидов продолжает расширяться за счет идентификации новых сигнальных путей. Так, в дополнение к рецепторам CB оба эндоканнабиноида могут также связывать и активировать некоторые ваниллоидные рецепторы (TRPV); кроме того, 2-AG является агонистом для нескольких подтипов семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR $\alpha/\gamma/\delta$) [26]. Лиганды каннабиноидного рецептора также обнаружены в фитоканнабиноидах,

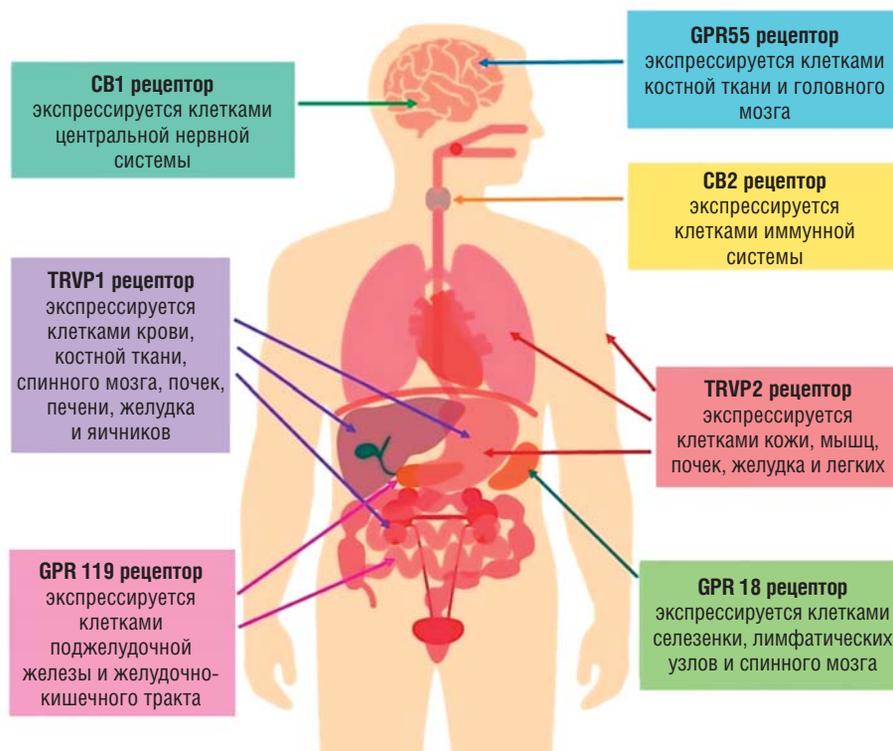


Рис. 1. Виды и локализация эндоканнабиноидных рецепторов

в частности Δ^9 -тетрагидроканнабиноле, продуцируемом растением каннабис [27].

Суперсемейство ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (transient receptor potential, TRP) у млекопитающих состоит из 28 каналов и 6 подсемейств: canonical (TRPC), vanilloid (TRPV), polycystin (TRPP), mucolipin (TRPML), ankyrin (TRPA), melastatin (TRPM) [28]. Каналы TRP представляют собой группу мембранных белков, участвующих в трансдукции множества химических и физических раздражителей. Шесть каналов (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM8) могут быть активированы различными эндогенными, фитогенными и синтетическими каннабиноидами [29]. Первым обнаруженным эндогенным агонистом TRPV1 и антагонистом TRPM8 был эндоканнабиноид анандамид. Существуют результаты исследований, указывающие на то, что 2-AG также выполняет роль агониста канала TRPV1 [30]. Кроме того, Δ^9 -тетрагидроканнабинол активно влияет на TRPV2 и оказывает умеренное модулирующее влияние на TRPV3, TRPV4, TRPA1 и TRPM8. Дисфункция TRP-каналов составляет патогенетическую основу многих воспалительных заболеваний. С активностью данных каналов связана чувствительность ноцицепторов, количество которых значительно увеличивается в легких пациентов с БА. С сенсibilизацией ванилоидного рецептора 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) связывают хроническое воспаление дыхательных путей и гиперсекрецию слизи [31].

PPAR α влияет на метаболизм жирных кислот, а его активация снижает уровень липидов, тогда как PPAR γ участвует в регуляции адипогенеза, энергетического баланса и биосинтеза липидов. PPAR β/δ участвуют в окислении жирных кислот и регулируют в крови уровни глюкозы и холестерина. Было показано, что каннабиноиды, выступающие в качестве двойных агонистов PPAR γ и CB2, такие как VCE-004.8 и Ajulemic acid, нивелируют воспаление кожи [11].

Помимо большого количества лигандов и потенциальных рецепторов, сложность каннабиноидной передачи сигналов обусловлена часто наблюдаемым смещенным агонизмом (один рецептор демонстрирует предпочтение передачи сигналов среди его возможных путей). Кроме того, каннабиноидные рецепторы способны образовывать гетеромеры друг с другом или с другими рецепторами, связанными с G-белком [32].

Биосинтетические и катаболические пути метаболизма для обоих эндоканнабиноидов также были детально изучены в последние годы [33]. Синтез эндоканнабиноидов представлен в виде схемы на рис. 2. Ферментативные системы, участвующие в синтезе, транспорте, метаболизме и деградации эндоканнабиноидов, представляют собой эндоканнабиноидные метаболические ферменты, к которым относятся гидролизующая фосфолипаза D (hydrolyzing phospholipase D, NAPE-PLD), N-ацил-фосфатидилэтанолламин (N-acylphosphatidylethanolamine, NAPE) и амидгидролаза жирных кислот (fatty acid amide hydrolase, FAAH), отвечающая за биосинтез и деградацию анандамида соответственно; sn-1-селективная диацилглицерол-липаза (sn-1 selective diacylglycerol lipase, DAGL) и моноацилглицероллипаза (monoacylglycerol lipase, MAGL), ответственные за образование и гидролиз 2-AG [34]. Таким образом, несмотря на то, что субстратом для биосинтеза обоих эндоканнабиноидов являются фосфолипиды, содержащие арахидоновую кислоту [6, 7, 25], их уровни регулируются по-разному [35]. Повышенная экспрессия цистеиниллейкотриеновых рецепторов и синтетических ферментов направляет арахидоновую кислоту к провоспалительному 5-липоксигеназному пути, увеличивая выработку воспалительных лейкотриенов. Арахидоновая кислота также образуется путем расщепления эндоканнабиноида и CB2-лиганда 2-AG амидгидролазой жирных кислот или моноацилглицероллипазой [18]. 2-AG может служить субстратом для ферментов, кото-

рые метаболизируют свободную арахидоновую кислоту, включая циклооксигеназу 2 и некоторые подтипы липоксигеназы [36].

Хотя эндоканнабиноиды могут быть измерены как в плазме, так и в сыворотке крови, есть доказательства того, что концентрации анандамида выше в сыворотке, чем в плазме, а концентрации 2-AG более надежно измеряются в сыворотке [33]. Эндоканнабиноиды также могут быть количественно определены в других биологических образцах, включая слюну [37], волосы [38], сперму, грудное молоко и амниотическую жидкость [39]. Измерения уровней эндоканнабиноидов в данных биологических образцах встречаются в литературе гораздо реже, чем измерения в крови, однако они могут иметь важные преимущества в силу более легкой доступности получения.

Уровни циркулирующих эндоканнабиноидов значительно увеличиваются при ряде заболеваний, патогенетическим механизмом которых является системное воспаление. Например, уровни 2-AG и анандамида повышаются при эндотоксическом шоке, циррозе печени, хроническом гепатите С и атеросклерозе [22]. В то же время уровни 2-AG и анандамида изменяются разнонаправленно при ожирении и БА, что диктует необходимость их дальнейшего изучения.

Эндоканнабиноиды и ожирение

Эндоканнабиноиды играют важную роль в регуляции обмена веществ как на системном, так и на клеточном уровнях [20]. В обзоре I. Ruiz de Azua и B. Lutz сделан акцент на существование множественных эндоканнабиноидопосредованных механизмов в регуляции энергетического гомеостаза в мозге и периферических тканях [14]. Гиперактивность эндоканнабиноидной системы играет важную патофизиологическую роль в развитии висцерального ожирения и резистентности к инсулину. Повышение уровней эндоканнабиноидов обусловлено измененной экспрессией эндоканнабиноидсинтезирующих и разрушающих ферментов, индуцируемых медиаторами воспаления (цитокины или липиды). Так, активность eCB в физиологических условиях направлена на потребление и сохранение энергии, что в патологических условиях может способствовать развитию ожирения. Примечательно, что передача сигналов данной системы активируется как при голоде, так и в условиях избыточного питания. Этот парадокс предполагает роль eCB как в начале набора веса, так и при развитии ожирения.

Анандамид и 2-AG, а также связанный с ними ацилэтаноламид олеоилэтаноламид (acylethanolamide oleoylethanolamide, OEA) участвуют в регуляции расхода энергии и опосредуют развитие метаболических заболе-

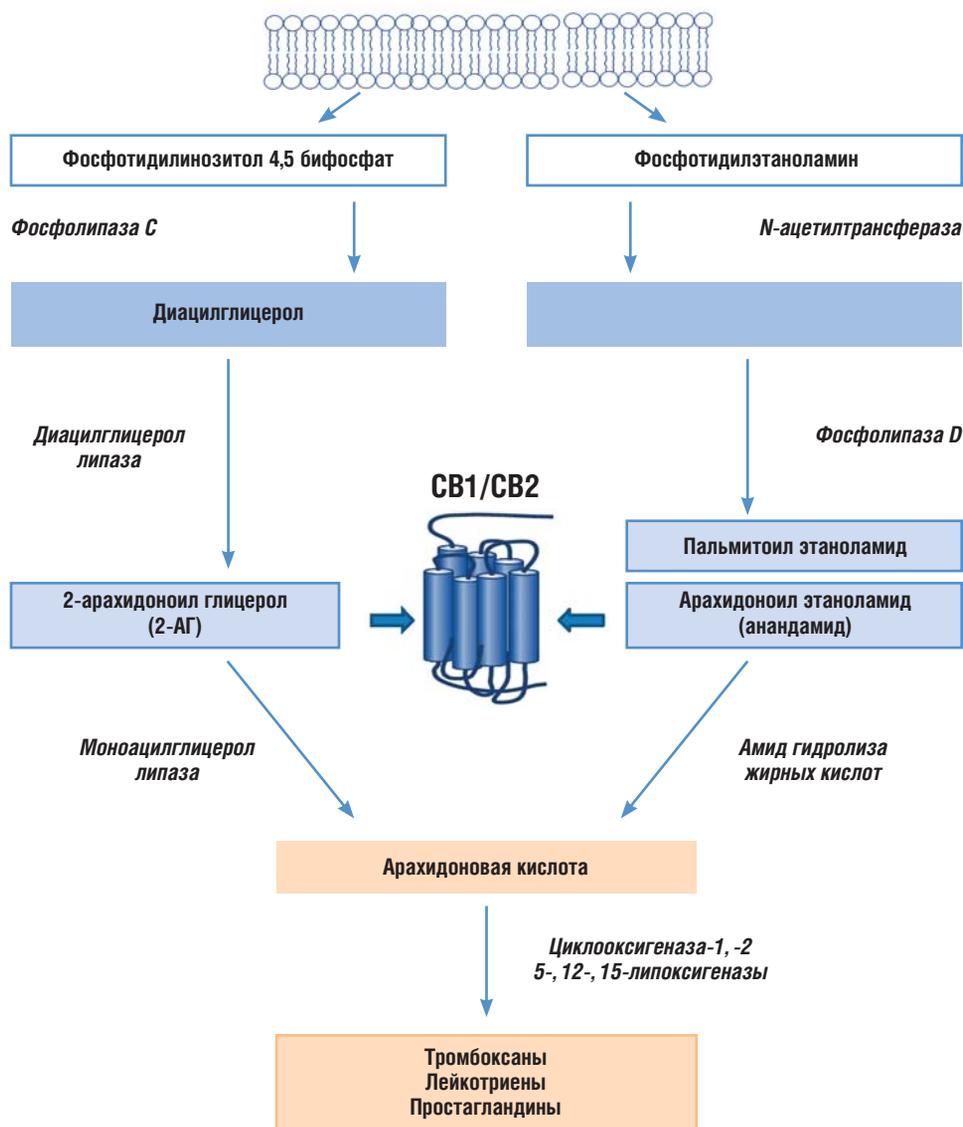


Рис. 2. Схема биосинтеза эндоканнабиноидов

ваний [40]. Недавно был идентифицирован новый участник эндоканнабиноидной сигнальной системы — α/β -гидролазный домен 6 (α/β -hydrolase domain-containing 6, AVHD6), участвующий в липидном обмене, который рассматривается в качестве перспективной терапевтической мишени ряда заболеваний и, возможно, может представлять интерес в терапии ожирения [41]. Анандамид и 2-AG способствуют развитию ожирения посредством поддержания повышенного соотношения омега-6/омега-3 жирных кислот [42]. Омега-6 жирные кислоты являются предшественниками анандамида и 2-AG. Повышенное соотношение омега-6/омега-3 приводит к увеличению уровней анандамида и 2-AG, стимуляции активности СВ1-рецепторов и нарушению регуляции энергетического гомеостаза, что обуславливает увеличение веса [43]. Результаты исследования С. Hindmarch и соавт. продемонстрировали повышенную экспрессию СВ1-рецепторов в гипоталамусе в ответ на изменения метаболического статуса организма [44]. СВ1-рецепторы присутствуют в ядрах гипоталамуса, которые модулируют энергетический гомеостаз посредством взаимодействий с грелином [21]. СВ1-рецепторы обнаружены в жировой ткани, поджелудочной железе, мышцах и печени [23]. Активация данного типа рецепторов эндоканнабиноидами приводит к увеличению потребления пищи и накоплению энергии посредством активации процессов поглощения глюкозы, стимуляции накопления жировой массы и активации адипогенеза в адипоцитах, индукции процессов липогенеза в печени. Кроме того, активация рецепторов первого типа стимулирует процессы, которые снижают термогенез бурого жира и поглощение глюкозы в скелетных мышцах [45]. В то же время анандамид снижает энергетические затраты, в том числе во время сна [46]. Таким образом, циркулирующие эндоканнабиноиды координируют роли СВ1-рецепторов в накоплении и хранении энергии между тканями и органами, а также в накоплении жировой массы в организме. Очевидно, что данная функция СВ1-рецепторов eCA системы имеет важное значение в патогенезе ожирения и развитии метаболического синдрома [42]. Доклинические и клинические исследования показывают, что ослабление эндоканнабиноидной системы через антагонизм СВ1-рецептора является перспективной стратегией для лечения ожирения и метаболического синдрома [47].

Высказана гипотеза о том, что концентрация эндоканнабиноидов чувствительна к некоторым аспектам потребления пищи и не регулируется у людей, страдающих ожирением [22]. До приема пищи у людей с ожирением уровень анандамида не изменялся, а уровень 2-AG был значительно повышен и положительно коррелировал с показателем индекса массы тела и с массой висцерального жира [48]. В ответ на прием любимой пищи у данных лиц значительно снижался уровень анандамида, но не наблюдалось увеличения уровня 2-AG [49]. Индуцированное потреблением пищи снижение уровня анандамида было менее выражено у нечувствительных к инсулину лиц, страдающих ожирением. В исследовании E. Kuipers и соавт. продемонстрировано, что высокожировая диета у мышей достаточно быстро увеличивает циркулирующие уровни эндоканнабиноидов с быстрым начальным увеличением уровня анандамида и более медленным увеличением уровня 2-AG в ходе развития ожирения [50]. В настоящее время неизвестно, какие органы способствуют повышению уровня эндоканнабиноидов в плазме при ожирении, вызванном высокожировой диетой [22].

Исследования, в которых участвовали только женщины, показали, что уровни анандамида и 2-AG значительно выше у лиц с ожирением, чем у лиц с нормальным индексом массы тела. У мужчин с ожирением уровни анандамида до приема пищи значительно ниже, чем у мужчин с нормальным индексом массы тела [51]. Возможно, имеющиеся гендерные различия обусловлены распределением запасов висцерального и подкожного жира. В исследовании R. Abdulnour и соавт. установлено, что у инсулинорезистентных лиц, страдающих ожирением, более высокие уровни 2-AG [48]. Учитывая стимулирующее влияние 2-AG на накопление жира в жировой ткани и печени [20] и его способность стимулировать потребление вкусных продуктов за счет непосредственного влияния на мозг [52], СВ1-рецепторы вовлечены в процессы повышения аппетита и увеличения массы тела у лиц, страдающих ожирением. Соответственно, увеличение запасов жира сопровождается увеличением уровня 2-AG по механизму прямой связи.

Текущие данные подтверждают идею о том, что eCA является регулятором энергетического гомеостаза организма и вовлечена в механизмы развития ожирения [14].

Эндоканнабиноиды и бронхиальная астма

БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание бронхов, характеризующееся эозинофильным воспалением, экспрессией цитокинов типа Th2, повышенной секрецией слизи, а также гиперреактивностью и ремоделированием дыхательных путей. Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты представляет собой пусковой механизм воспаления дыхательных путей при БА и может являться специфической мишенью для таргетной терапии данной патологии [53].

В бронхах мышей локализованы рецепторы PPAR- α , GRP55, TRPV1, СВ1 и СВ2 [30], с которыми непосредственно взаимодействуют эндоканнабиноиды [26]. В исследовании J. Zhou и соавт. показано, что уровни СВ2 и GPR55 изменяются у сенсibilизированных мышей [54]. В исследованиях *in vitro* был продемонстрирован непосредственный вклад эндоканнабиноида 2-AG [55] и селективного агониста рецептора СВ2 — JWH-133 [56] в миграцию эозинофилов посредством взаимосвязи с СВ2-рецептором. Установлено, что экспрессия белка СВ2 повышается на клеточной поверхности эозинофилов периферической крови пациентов с аллергопатологией, поддерживая роль СВ2-рецептора и его лигандов в регуляции аллергениндуцированного эозинофильного воспаления. Результаты исследований данных авторов свидетельствуют о новом СВ2-индуцированном специфическом для эозинофилов «праймирующем механизме», который усиливает эффекторную функцию эозинофилов *in vitro* и усиливает воспаление бронхов *in vivo*. Таким образом, активация СВ2 вследствие системного повышенного уровня 2-AG может способствовать миграции эозинофилов в дыхательные пути.

Тучные клетки (mast cells, MC) наряду с эозинофилами вовлечены в патогенез БА и становятся гипореактивными после длительной активации TLR4 бактериальным липополисахаридом (LPS) [57]. В исследовании Z. Espinosa-Riquer и соавт. продемонстрировано, что эндоканнабиноид 2-AG и его рецептор СВ2 играют важную роль в ингибировании MC-зависимых врожденных иммунных реакций *in vivo* [57].

Данные исследования V. Shang и соавт. указывают на провоспалительное действие анандамида путем влияния на проницаемость бронхиального эпителия, опосредован-

ного метаболитами циклооксигеназы и липоксигеназы. Авторы предполагают, что это может обеспечить новый подход к лечению воспаления дыхательных путей [16].

По данным A. Corrado и соавт., eCA может быть вовлечена в патогенез аспирилиндуцированного респираторного заболевания (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD) посредством прямого производства арахидоновой кислоты и регуляции адаптивного иммунитета [53]. В данном пилотном исследовании авторы продемонстрировали, что измененная экспрессия CB2 специфически связана с AERD и представляет собой новую цель для будущих открытий, хотя CB1 может быть увеличен как неспецифический маркер синоназального воспаления или полипоза [58]. Можно предположить, что подавление функций данной иммуномодулирующей системы будет связано с неконтролируемым воспалением дыхательных путей при AERD. Терапевтический потенциал CB2-рецепторов и других модуляторов eCA при AERD заслуживает дальнейшего изучения.

Механизм иммуносупрессии каннабиноидами был исследован в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* на многих моделях заболеваний, таких как рассеянный склероз, диабет, септический шок, ревматоидный артрит и аллергическая БА [59]. В исследованиях *in vitro* выявлено, что каннабиноиды ингибируют способность иммунных клеток экспрессировать интерлейкины (interleukin, IL) 2, 8, фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α) [25]. Каннабиноиды проявляют свои иммуносупрессивные свойства посредством индукции апоптоза, индукции регуляторных T-клеток (T-regs), ингибирования пролиферации клеток, а также продукции цитокинов и хемокинов. Блокада экспрессии CB2-рецептора при формировании иммунного ответа является важным механизмом регуляции воспалительного процесса. Так, при стимуляции иммунной системы *in vivo* интракорпоральным облучением крови и обогащением крови озонородной смесью наблюдалось снижение количества клеток, имеющих CB2-рецепторы, до 60 и 70% соответственно [25].

Ряд клеток врожденного иммунитета, включая эпителиальные клетки дыхательных путей, дендритные клетки, макрофаги, естественные клетки-киллеры (natural killer cells, NK) и лимфоидные клетки 2-й группы (group 2 innate lymphoid cells, ILC2), представляют собой важные компоненты патогенеза БА [60]. Результаты исследования M. Ferrini и соавт. показали важную роль активации CB2 в ответ на действие аллергена и инициацию хронического воспаления в легких путем регуляции активности NK [15]. У мышей, лишенных рецепторов CB2, наблюдалось преобладание NK-клеток в легких при уменьшенном количестве ILC2. Это позволяет предположить, что NK ограничивают ответы ILC2. Применение антагониста CB2-рецепторов эффективно влияло на разрешение аллергического воспаления легких, в то время как применение агониста CB2 усиливало эозинофильное воспаление, указывая на то, что активация CB2 играет ключевую роль в воспалительном ответе. Полученные данные согласуются и с результатами других исследователей [56]. M. Ferrini и соавт. предполагают, что NK-клетки служат для ограничения ответов ILC2 во время аллергического воспаления дыхательных путей [15]. Известно, что зрелые ILC2 продуцируют цитокины типа Th2 (IL 4, 5, 9, 13), вовлеченные в инициацию адаптивного иммунного ответа при БА [61]. Производство IL5, происходящего из ILC2, способствует накоплению эозинофилов, а IL13 может воздействовать на бокаловидные клетки, вызывая выработку слизи [62].

Примечательно, что NK-клетки, играющие ключевую роль в ограничении аллергических воспалительных реакций при БА, регулируются рядом эндогенно продуцируемых эйкозаноидов, включая простагландины D2, E2 и CB2 [15]. Авторами было исследовано влияние 2-AG на продукцию цитокинов NK-клетками легких *in vitro*. Установлено, что данный каннабиноид ингибировал продукцию интерферона γ легочными NK-клетками. Вероятно, эндоканнабиноиды посредством взаимодействия с CB2-рецепторами играют ключевую роль в подавлении продукции цитокинов NK-клетками в легких.

В ряде работ продемонстрировано, что каннабиноиды оказывают противовоспалительное действие и могут вызывать бронходилатацию в дыхательных путях. Так, результаты исследований T. Bockart и соавт. показали, что применение агониста каннабиноидного рецептора CB1 (ACEA) может предотвращать развитие гиперреактивности трахеи к 5-гидрокситриптамину (5-hydroxytryptamine) при экспериментальной неатопической астме у мышей, индуцированной динитрофторбензолом (dinitrofluorobenzene, DNFB) [63].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о терапевтическом потенциале эндоканнабиноидов при БА и перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

205

Эндоканнабиноиды, бронхиальная астма и ожирение

Ассоциация БА с ожирением является широко распространенной синтропией, имеющей гендерные и возрастзависимые особенности [4, 5, 64]. В настоящее время признано, что ассоциация между БА и ожирением является не обычным статистическим совпадением, а фенотипом, проявляющимся трудно контролируемым течением. Этиология взаимосвязи между данными заболеваниями, несмотря на имеющиеся механические, иммунологические, генетические и гормональные концепции, остается неясной [65]. Пристального внимания удостоены иммунологическая и гормональная концепции, рассматривающие роль механизма развития хронического системного воспаления, проявляющегося иммунным дисбалансом и нарушениями липорегуляторных процессов при ожирении в патогенезе БА. Поиск характерных патологических и молекулярных особенностей фенотипа БА с ожирением, которые могут стать основой прогнозирования течения и разработки индивидуальной терапии, продолжается. Как представлено выше, эндоканнабиноидная система участвует в регуляции баланса энергии, метаболизма углеводов и липидов, а также в реализации иммунного ответа, поэтому может рассматриваться в качестве общего для БА и ожирения патогенетического механизма, вовлеченного в развитие хронического системного воспаления. В то же время работ, касающихся участия eCA в формировании фенотипа БА, сочетанной с ожирением, в доступной литературе не найдено.

Известно, что эндоканнабиноиды взаимодействуют с CB1 и CB2 рецепторами. CB1-рецепторы вовлечены в модуляцию энергетического гомеостаза и присутствуют в периферических органах, участвующих в энергетическом обмене [21–23], в то время как рецепторы CB2 локализируются в лимфоидных органах, клетках иммунной системы и обладают иммунорегуляторными функциями [19, 24].

Висцеральная жировая ткань секретирует провоспалительные и противовоспалительные медиаторы (лептин, резистин, адипонектин, TNF α , IL1, IL6, IL10), инициирующие развитие хронического латентного системного

воспалительного процесса в организме [66]. Хроническое воспаление дыхательных путей характеризуется развитием дисбаланса между провоспалительными (гистамин, лейкотриены, простагландины, IL1, IL2, IL6, TNF α) и противовоспалительными медиаторами (IL4, IL10), угнетением Т-клеточного звена иммунной системы, активацией гуморального звена иммунитета и системы неспецифической иммунорезистентности [6, 53]. Кроме того, в механизмах формирования системной воспалительной реакции при БА одна из важных ролей отводится жирным кислотам и их метаболитам [6].

В ряде исследований показана взаимосвязь между развитием системного воспаления при ожирении и формированием БА у тучных больных [67]. Существуют взаимоотношения между модификацией состава жирных кислот крови и нарушением иммунорегуляторных механизмов системного воспаления, сопровождающего развитие и течение БА [6]. Важная роль в патофизиологии системного воспаления отводится изменению уровней ключевых гормонов жировой ткани — лептина и адипонектина. Лептин и адипонектин играют важную иммунопатофизиологическую роль в хроническом воспалении при БА, сочетанной с ожирением [68]. Однако, несмотря на признанный факт участия анандамида, 2-AG, OEA и AVHD6 в липидном обмене и развитии метаболических заболеваний, их влияние на уровни ключевых гормонов жировой ткани при БА, сочетанной с ожирением, не изучено [40–42]. Циркулирующие эндоканнабиноиды координируют роли CB1-рецепторов в накоплении и хранении энергии между тканями и органами, а также к накоплению жировой массы в организме [42, 51], поэтому их изучение может быть эффективным направлением в разработке терапевтической стратегии для данных заболеваний.

Активность тучных клеток и эозинофилов, вовлеченных в патогенез БА, тесно взаимосвязана с эндоканнабиноидной системой [55–57]. Каннабиноиды ингибируют способность иммунных клеток экспрессировать IL2, IL8, TNF α ; индуцируют апоптоз, Tregs; ингибируют пролиферацию клеток, а также продукцию цитокинов и хемокинов [25]. Активация CB2 играет ключевую роль в воспалительном ответе [19], так как применение антагониста CB2-рецепторов способствует разрешению аллергического воспаления легких, в то время как применение агониста CB2 усиливает эозинофильное воспаление [56]. Активация CB2 инициирует хроническое воспаление в легких путем регуляции активности NK-клеток, вовлеченных в патогенез БА [15, 60]. Агонист CB2-рецептора обладает противовоспалительной активностью, опосредованной ингибированием хемоаттрактанта лейкоцитов лейкотриена B4 и антифагоцитарных простаноидов PGE2, тромбксана B2 и простагландина F2 α [24]. Однако, несмотря на имеющиеся данные о влиянии эндоканнабиноидов на реализацию иммунного ответа при хроническом воспалении дыхательных путей, их влияние на звенья иммунной системы при БА, сочетанной с ожирением, практически не изучено.

Кроме рецепторов CB1 и CB2, эндоканнабиноиды могут активировать некоторые TRP и PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ рецепторы [26]. Дисфункция TRP-каналов составляет патогенетическую основу многих воспалительных заболеваний, в частности БА [31]. PPAR α влияет на метаболизм жирных кислот; PPAR γ участвует в регуляции адипогенеза, энергетического баланса и биосинтеза липидов; PPAR β/δ вовлечены в окисление жирных кислот и регуляцию в крови уровня глюкозы и холестерина. Было показано, что каннабиноиды, выступающие в качестве двойных

агонистов PPAR γ и CB2, нивелируют хроническое воспаление [11]. Таким образом, изучение взаимоотношений эндоканнабиноидов и данных рецепторов при БА, сочетанной с ожирением, является актуальным и перспективным направлением современных исследований.

Таким образом, эндоканнабиноидная система, активно участвующая в развитии и прогрессировании системного воспаления при БА и ожирении, может рассматриваться в качестве общего механизма и потенциальной терапевтической мишени при фенотипе БА, сочетанной с ожирением.

Терапевтические перспективы и сложности, связанные с применением эндоканнабиноидов в медицине

Психоактивные свойства каннабиноидов хорошо известны, однако в настоящее время в научном мире существует некоторое противоречие в отношении целесообразности использования данных соединений в терапевтических целях, несмотря на имеющийся потенциал фитоканнабиноидов и эндоканнабиноидов при лечении различных заболеваний [10–16].

Данное противоречие обусловлено имеющимся спектром побочных эффектов каннабиноидов. Так, ограничением к клиническому применению каннабиноидов при болях является развитие побочных эффектов (сонливость, головокружение, нарушения речи, ухудшение памяти и спутанность сознания) при дозировках, обладающих терапевтической активностью [13, 69]. Исследования показывают, что ослабление активности эндоканнабиноидной системы через антагонизм CB1-рецептора является перспективной стратегией для лечения ожирения и метаболического синдрома [47]. Были предприняты попытки обратить ожирение путем блокирования CB1-рецепторов римонабантом (rimonabant). Применение антагонистов CB1-рецепторов показало многообещающие результаты в лабораторных исследованиях, однако клинические испытания были прекращены из-за серьезных психических побочных эффектов [70]. Установлено, что антагонисты центрального действия CB1 вызывают побочные эффекты, такие как депрессия и беспокойство. В настоящее время усилия направлены на оптимизацию поиска антагонистов и модуляторов CB1, которые имеют ограниченное проникновение в мозг и обладают периферическим действием. Активно изучаются новые антагонисты CB1 и CB2 рецепторов [40, 46]. Разработка новых лекарств, таких как ингибиторы амидгидролазы жирных кислот и нейтральные антагонисты CB1, обещает расширить спектр терапевтического применения каннабиноидов [71]. С точки зрения стратегии разработки новых лекарств, очевидная задача состоит в том, чтобы избежать развития потенциальных психотропных побочных эффектов из-за активации CB1. С начала 2015 года было зарегистрировано около 30 новых изобретений, подчеркивающих важность изучения и перспективность терапевтического применения каннабиноидов [47].

Помимо побочных эффектов, сомнение в отношении целесообразности использования данных соединений в терапевтических целях обусловлено и наличием противоречащих друг другу результатов клинических исследований. Вероятно, что противоречивые эффекты, наблюдаемые в клинических испытаниях с использованием каннабиноидов, могут быть связаны с высокой разнородностью их рецепторов и сложностями каннабиноидной передачи сигналов [32]. Как было отмечено, каннабиноиды взаимодействуют не только с CB1 и CB2

рецепторами, но и с рецепторами GPR18 и GPR55. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, нацеленные на изучение терапевтического потенциала каннабиноидов.

Таким образом, данная работа является попыткой обратить внимание исследователей на функцию эндоканнабиноидной системы и эффективность применения эндоканнабиноидов в качестве терапевтических агентов при различных заболеваниях, в частности при БА, ожирении и, возможно, их сочетанном течении.

Заключение

Бронхиальная астма и ожирение, а также их сочетанное течение представляют собой глобальную проблему современности, решение которой направлено на поиск эффективной терапевтической мишени. В качестве общего механизма и целенаправленного лекарственного воздействия может рассматриваться эндоканнабиноидная система, которая играет важную роль в регуляции обмена веществ на системном и клеточном уровнях и вовлечена в патогенез бронхиальной астмы. Обобщенные и представленные в настоящем обзоре литературные данные

свидетельствуют о терапевтическом потенциале эндоканнабиноидов при БА и ожирении и перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

Широкая распространенность эндоканнабиноидной сигнальной системы, и ее регуляторная роль в организме открывает перспективы терапевтического воздействия при лечении бронхиальной астмы и ожирения, а также, возможно, и фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ № 0547-2019-0006-С-01.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2017. — Т.64. — С. 94–100. [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonjuk MV. Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. 2017;(64):94–100. (In Russ).] doi: 10.12737/article_5936346fdcf1f3.32482903.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2018. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>.
3. WHO. Follow-up to the political declaration of the High-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. Geneva, Switzerland: World Health Assembly, 66; 2013. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/150161>.
4. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т.15. — №4. — С. 9–14. [Kytikova OYu, Antonjuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodceva TP. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):9–14. (In Russ).] doi: 10.14341/omet9578.
5. Huang F, Del-Río-Navarro BE, Torres-Alcántara S, et al. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J Asthma*. 2017;54(2):153–161. doi: 10.1080/02770903.2016.1200611.
6. Караман Ю.К., Лобанова Е.Г. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах // *Медицинская иммунология*. — 2013. — Т.15. — №2. — С. 119–130. [Karaman YuK, Lobanova EG. Endocannabinoids and eicosanoids: biosynthesis and interactions with immune response. *Med Immunol*. 2013;15(2):119–130. (In Russ).]
7. Denisenko YK, Lobanova EG, Novgorodtseva TP, et al. The role of arachidonic acid metabolites (endocannabinoids and eicosanoids) in the immune processes: a review. *Int J Chem Biomed Sci*. 2015;1(3):70–78.
8. Wu J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(3):297–299. doi: 10.1038/s41401-019-0210-3.
9. Fraguas-Sánchez AI, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *British J Pharmacol*. 2018;175(13):2566–2580. doi: 10.1111/bph.14331.
10. Maurya N, Velmurugan BK. Therapeutic applications of cannabinoids. *Chem Biol Interact*. 2018;293:77–88. doi: 10.1016/j.cbi.2018.07.018.
11. García-Martín A, Garrido-Rodríguez M, Navarrete C, et al. Cannabinoid derivatives acting as dual PPAR γ /CB2 agonists as therapeutic agents for systemic sclerosis. *Biochem Pharmacol*. 2019;163:321–334. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.029.
12. Ghosh M, Naderi S. Cannabis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(6):21. doi: 10.1007/s11883-019-0783-9.
13. Mlost J, Waśik A, Starowicz K. Role of endocannabinoid system in dopamine signalling within the reward circuits affected by chronic pain. *Pharmacol Res*. 2019;143:40–47. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.029.
14. Ruiz de Azua I, Lutz B. Multiple endocannabinoid-mediated mechanisms in the regulation of energy homeostasis in brain and peripheral tissues. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(7):1341–1363. doi: 10.1007/s00018-018-2994-6.
15. Ferrini ME, Hong S, Stierle A, et al. CB2 receptors regulate natural killer cells that limit allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Allergy*. 2017;72(6):937–947. doi: 10.1111/all.13107.
16. Shang VC, O'Sullivan SE, Kendall DA, Roberts RE. The endogenous cannabinoid anandamide increases human airway epithelial cell permeability through an arachidonic acid metabolite. *Pharmacol Res*. 2016;105:152–163. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.023.
17. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:220–229. doi: 10.1002/cpt.563.
18. Turcotte C, Chouinard F, Lefebvre JS, Flamand N. Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoyl-glycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites. *J Leuk Biol*. 2015;97(6):1049–1070. doi: 10.1189/jlb.3RU0115-021R.

19. Martín-Saldaña S, Trinidad A, Ramil E. Spontaneous cannabinoid receptor 2 (CB2) expression in the cochlea of adult albino rat and its up-regulation after cisplatin treatment. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161954. doi: 10.1371/journal.pone.0161954.
20. Mazier W, Saucisse N, Gatta-Cherifi B, Cota D. The endocannabinoid system: pivotal orchestrator of obesity and metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:524–537. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.007.
21. De Luca MA, Solinas M, Bimpisidis Z, et al. Cannabinoid facilitation of behavioral and biochemical hedonic taste responses. *Neuropharmacology*. 2012;63:161–168. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.018.
22. Hillard CJ. Circulating endocannabinoids: from whence do they come and where are they going? *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):155–172. doi: 10.1038/npp.2017.130.
23. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab*. 2013;17(4):475–490. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.001.
24. Motwani MP, Bennett F, Norris PC. Potent anti-inflammatory and pro-resolving effects of anabasum in a human model of self-resolving acute inflammation. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;8:47(2):S78. doi: 10.1002/cpt.980.
25. Lobanova EG. Role of endocannabinoid receptors in immune response regulation. *Medical Immunol*. 2014;14(3):189–194. doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-189-194.
26. Morales P, Isawi I, Reggio PH. Towards a better understanding of the cannabinoid-related orphan receptors GPR3, GPR6, and GPR12. *Drug Metab Rev*. 2018;50(1):74–93. doi: 10.1080/03602532.2018.1428616.
27. Carlier J, Diao X, Scheidweiler KB, Huestis MA. Distinguishing intake of new synthetic cannabinoids ADB-PINACA and 5F-ADB-PINACA with human hepatocyte metabolites and high-resolution mass spectrometry. *Clin Chem*. 2017;63(5):1008–1021. doi: 10.1373/clinchem.2016.267575.
28. Winter Z, Buhala A, Ötvös F, et al. Functionally important amino acid residues in the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) ion channel: overview of the current mutational data. *Mol Pain*. 2013;9:30. doi: 10.1186/1744-8069-9-30.
29. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci*. 2019;11:487. doi: 10.3389/fnmol.2018.00487.
30. Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1349–1365. doi: 10.1111/bph.13580.
31. Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi PG, Baraldi S, et al. Medicinal chemistry, pharmacology, and clinical implications of trpv1 receptor antagonists. *Med Res Rev*. 2017;37(4):936–983. doi: 10.1002/med.21427.
32. Ibsen MS, Connor M, Glass M. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor signaling and bias. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):48–60. doi: 10.1089/can.2016.0037.
33. Hillard CJ. The endocannabinoid signaling system in the CNS: a primer. *Int Rev Neurobiol*. 2015;125:1–47. doi: 10.1016/bs.irm.2015.10.001.
34. Di Marzo V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17(9):623–639. doi: 10.1038/nrd.2018.115.
35. Baggelaar MP, Maccarrone M, van der Stelt M. 2-Arachidonoylglycerol: a signaling lipid with manifold actions in the brain. *Prog Lipid Res*. 2018;71:1–17. doi: 10.1016/j.plipres.2018.05.002.
36. Urquhart P, Nicolaou A, Woodward DF. Endocannabinoids and their oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases and other oxygenases. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851:366–376. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.12.015.
37. Matias I, Gatta-Cherifi B, Tabarin A, et al. Endocannabinoids measurement in human saliva as potential biomarker of obesity. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e42399. doi: 10.1371/journal.pone.0042399.
38. Krumbholz A, Anielski P, Reisch N, et al. Diagnostic value of concentration profiles of glucocorticosteroids and endocannabinoids in hair. *Ther Drug Monit*. 2013;35:600–607. doi: 10.1097/FTD.0b013e3182953e43.
39. Lam PM, Marczylo TH, Konje JC. Simultaneous measurement of three N-acyl ethanolamides in human bio-matrices using ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2010;398:2089–2097. doi: 10.1007/s00216-010-4103-z.
40. Heinitz S, Basolo A, Piaggi P, et al. Peripheral endocannabinoids associated with energy expenditures in Native Americans of Southwestern heritage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1077–1087. doi: 10.1210/je.2017-02257.
41. Cao JK, Kaplan J, Stella N. ABHD6: its place in endocannabinoid signaling and beyond. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(4):267–277. doi: 10.1016/j.tips.2019.02.002.
42. Freitas HR, Isaac AR, Malcher-Lopes R, et al. Polyunsaturated fatty acids and endocannabinoids in health and disease. *Nutr Neurosci*. 2018;21(10):695–714. doi: 10.1080/1028415X.2017.1347373.
43. Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*. 2016;8(3):128. doi: 10.3390/nu8030128.
44. Hindmarch CC, Ferguson AV. Physiological roles for the subfornical organ: a dynamic transcriptome shaped by autonomic state. *J Physiol*. 2016;594(6):1581–1589. doi: 10.1113/JP270726.
45. Verty AN, Allen AM, Oldfield BJ. The effects of rimonabant on brown adipose tissue in rat: implications for energy expenditure. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(2):254–261. doi: 10.1038/oby.2008.509.
46. Argueta DA, DiPatrizio NV. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. *Physiol Behav*. 2017;171:32–39. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.12.044.
47. Amato G, Khan NS, Maitra R. A patent update on cannabinoid receptor 1 antagonists (2015–2018). *Expert Opin Ther Pat*. 2019;29(4):261–269. doi: 10.1080/13543776.2019.1597851.
48. Abdunour RE, Dalli J, Colby JK, et al. Maresin 1 biosynthesis during platelet-neutrophil interactions is organ-protective. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(46):16526–16531. doi: 10.1073/pnas.1407123111.
49. Monteleone AM, Di Marzo V, Monteleone P, et al. Responses of peripheral endocannabinoids and endocannabinoid-related compounds to hedonic eating in obesity. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1799–1805. doi: 10.1007/s00394-016-1153-9.
50. Kuipers EN, Kantae V, Maarse BC, et al. High fat diet increases circulating endocannabinoids accompanied by increased synthesis enzymes in adipose tissue. *Front Physiol*. 2019;9:1913. doi: 10.3389/fphys.2018.01913.
51. Gatta-Cherifi B, Matias I, Vallee M, et al. Simultaneous postprandial deregulation of the orexigenic endocannabinoid anandamide and the anorexigenic peptide YY in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):880–885. doi: 10.1038/ijo.2011.165.
52. Wei D, Lee D, Li D. A role for the endocannabinoid 2-arachidonoyl-sn-glycerol for social and high-fat food reward in male mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(10):1911–1919. doi: 10.1007/s00213-016-4222-0.
53. Corrado A, Battle M, Wise SK, et al. Endocannabinoid receptor CB2R is significantly expressed in aspirin-exacerbated respiratory disease: a pilot study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(10):1184–1189. doi: 10.1002/alr.22163.
54. Zhou J, Burkovskiy I, Yang H, et al. CB₂ and GPR55 receptors as therapeutic targets for systemic immune dysregulation. *Front Pharmacol*. 2016;7:264. doi: 10.3389/fphar.2016.00264.

55. Larose MC, Turcotte C, Chouinard F, et al. Mechanisms of human eosinophil migration induced by the combination of IL5 and the endocannabinoid 2-arachidonoyl-glycerol. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1480–1482. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1081.
56. Frei RB, Luschnig P, Parzmair GP, et al. Cannabinoid receptor 2 augments eosinophil responsiveness and aggravates allergen-induced pulmonary inflammation in mice. *Allergy*. 2016;71(7):944–956. doi: 10.1111/all.12858.
57. Espinosa-Riquer ZP, Ibarra-Sánchez A, Vibhushan S, et al. TLR4 receptor induces 2-AG-dependent tolerance to lipopolysaccharide and trafficking of CB2 receptor in mast cells. *J Immunol*. 2019;202(8):2360–2371. doi: 10.4049/jimmunol.1800997.
58. Hoyt AE, Borish L, Gurrola J, Payne SC. Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):599–604. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.010.
59. Oláh A, Szekanez Z, Bíró T. Targeting cannabinoid signaling in the immune system: “High”-ly exciting questions, possibilities, and challenges. *Front Immunol*. 2017;8:1487. doi: 10.3389/fimmu.2017.01487.
60. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):75–86. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.037.
61. Roediger B, Weninger W. Group 2 innate lymphoid cells in the regulation of immune responses. *Adv Immunol*. 2015;125:111–154. doi: 10.1016/bs.ai.2014.09.004.
62. Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature*. 2013;502(7470):245–248. doi: 10.1038/nature12526.
63. Bozkurt TE, Kaya Y, Durlu-Kandilci NT, et al. The effect of cannabinoids on dinitrofluorobenzene-induced experimental asthma in mice. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;231:7–13. doi: 10.1016/j.resp.2016.05.012.
64. Scott H, Gibson P, Garg M, et al. Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype. *Allergy*. 2016;71(7):1037–1047. doi: 10.1111/all.12891.
65. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1087–1093. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.004.
66. De Lima Azambuja R, da Costa Santos Azambuja L, Costa S, et al. Adiponectin in asthma and obesity: protective agent or risk factor for more severe disease? *Lung*. 2015;193(5):749–755. doi: 10.1007/s00408-015-9793-8.
67. Song Y. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the women’s health study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(3):365–437. doi: 10.1016/j.diabres.2010.09.010.
68. Sood A, Shore SA. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:785835. doi: 10.1155/2013/785835.
69. Kalliomäki J, Segerdahl M, Webster L, et al. Evaluation of the analgesic efficacy of AZD1940, a novel cannabinoid agonist, on post-operative pain after lower third molar surgical removal. *Scand J Pain*. 2013;4(1):17–22. doi: 10.1016/j.sjpain.2012.08.004.
70. Gertsch J. Cannabimimetic phytochemicals in the diet — an evolutionary link to food selection and metabolic stress adaptation? *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1464–1483. doi: 10.1111/bph.13676.
71. Sloan ME, Gowin JL, Ramchandani VA, et al. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: trials and tribulations. *Neuropharmacology*. 2017;124:73–83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.05.031.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кытикова Оксана Юрьевна, д.м.н. [*Oksana Y. Kytikova*, MD, PhD, Professor]; адрес: 690105, Владивосток, ул. Русская, д. 73Г [address: 73G, Russkaya street, 690105 Vladivostok, Russia], тел./факс: +7 (423) 278-82-01, e-mail: kytikova@yandex.ru, SPIN-код: 3006-5614, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Новгородцева Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [*Tatyana P. Novgorodtseva*, PhD, Professor]; e-mail: nauka@niivl.ru, SPIN-код: 5888-6099, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Денисенко Юлия Константиновна, д.б.н. [*Yuliya K. Denisenko*, PhD]; e-mail: karaman@inbox.ru, SPIN-код: 4997-3432, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Антонюк Марина Владимировна, д.м.н., профессор [*Marina V. Antonyuk*, MD, PhD, Professor]; e-mail: antonyukm@mail.ru, SPIN-код: 3446-4852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Гвозденко Татьяна Александровна, д.м.н., профессор РАН [*Tatyana A. Gvozdenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vfdnz@mail.ru, SPIN-код: 7869-1692, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>