

ЭКСПРЕССИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ ЭНДОКАННАБИНОИДНОГО СВ₂ РЕЦЕПТОРА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**Е.Г.Лобанова, Ю.К.Караман, П.В.Борщев, Т.А.Гвозденко**

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

РЕЗЮМЕ

Изучен уровень экспрессии эндоканнабиноидного СВ₂ рецептора на мононуклеарных лейкоцитах у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) разной степени тяжести. Обследовано 65 человек, из них 37 пациентов с ХОБЛ I-II стадии в фазе ремиссии и 28 здоровых добровольцев. В сыворотке крови оценивали уровень фактора некроза опухоли (TNF- α), рецептора к TNF- α (s-TNF α RI (p55)), интерлейкина-8 (IL-8), основного фактора роста фибробластов (bFGF), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF β 1). Экспрессию СВ₂ рецептора изучали на мононуклеарных лейкоцитах методом проточной цитофлюорометрии. Показано, что с утяжелением течения заболевания (ХОБЛ II стадии) усиливается дисбаланс продукции цитокинов в сторону увеличения TNF- α , bFGF, TGF- β и снижения IL-8, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции, дисрегуляции сигнальных механизмов иммунного ответа. Исследование уровня экспрессии СВ₂ рецептора у больных ХОБЛ I стадии выявило незначительное снижение числа иммунных клеток, экспрессирующих СВ₂ рецептор. У больных ХОБЛ II стадии количество мононуклеарных лейкоцитов, экспрессирующих СВ₂ рецептор, снизилось в 2,3 раза относительно группы здоровых. Таким образом, клеточно-молекулярный механизм развития хронического воспаления при ХОБЛ сопряжен с нарушением экспрессии эндоканнабиноидного СВ₂ рецептора. Чем меньше экспрессируется СВ₂ рецептор, тем сильнее нарушается регуляция иммунного ответа, что указывает на реципрокный характер интеграции иммунной и эндоканнабиноидной систем.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, системное воспаление, эндоканнабиноидная система.

SUMMARY**EXPRESSION OF ENDOCANNABINOID CB₂ RECEPTOR BY IMMUNE CELLS AT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE****E.G.Lobanova, Yu.K.Karaman, P.B.Borshchey, T.A.Gvozdenco**

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

The expression level of endocannabinoid CB₂ receptor at mononuclear leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with various degrees of severity was studied. 65 patients were examined including 37 people with COPD of I-II stages in remission and 28 healthy volunteers. The blood serum was studied to estimate the level of tumor necrosis factor (TNF- α), its receptor (s-TNF α RI (p55)), interleukin-8 (IL-8), basic growth factor of fibroblasts (bFGF) and transforming growth factor β 1 (TGF β 1). CB₂ receptor expression was studied at mononuclear leukocytes by flow cytometry. It is shown that with the worsening of the disease (COPD II stage) the imbalance of cytokine production towards the growth of TNF- α , bFGF, TGF- β and reduction of IL-8 increases, which indicates the presence of a systemic inflammatory response and deregulation of signaling mechanisms of the immune response. The study of the expression level of CB₂ receptor in patients with COPD of I stage revealed a slight decrease in the number of immune cells expressing CB₂ receptor. In patients with COPD of II stage the number of mononuclear leukocytes expressing CB₂ receptor decreased 2.3 times in comparison with healthy patients. Thus, the cellular and molecular mechanism of chronic inflammation at COPD is associated with the violation of the CB₂ receptor expression. The less CB₂ receptor is expressed, the more the impaired regulation of the immune response is, which indicates the reciprocal nature of the integration of the immune system and endocannabinoid system.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, endocannabinoid system.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему [3, 11]. Патогенетической основой прогрессирующей обструкции дыхательных путей при ХОБЛ служит хронический воспалительный процесс в легких, когда в ответ на действие повреждающих факторов нарушается баланс между активностью про- и противовоспалительных процессов [8]. Наряду с развитием очагового воспаления, характерной особенностью хронических заболеваний органов дыхания является формирование системного воспалительного процесса, представляющего платформу для последующих патофизиологических изменений, приводящих к внелегочным проявлениям заболевания [2, 6]. Возникновение и персистенция системного воспаления при респираторной патологии остаются малоизученными.

Концепция системного воспаления относительно нова и все чаще в литературе появляются данные о новых ее участниках.

Важным звеном, участвующим в регуляторных механизмах иммунометаболического ответа клетки и опосредующим интенсивность воспалительных процессов, является особая сигнальная система – эндоканнабиноидная [4, 8]. Данная система состоит из рецепторов 1 и 2 типов (CB₁, CB₂), эндоканнабиноидов (анандамид, 2-арахидонилглицерол и др.) и ферментов, ответственных за их синтез и разрушение [8, 12]. CB₁ рецепторы экспрессируются клетками нервной системы и отвечают за двигательные и когнитивные функции, пищевое поведение. Эндоканнабиноидные CB₂ рецепторы локализуются преимущественно на клетках иммунной системы, в связи с чем им отводится важная роль в иммунных реакциях [12]. Эндоканнабиноидный CB₂ рецептор способен регулировать уровень медиаторов воспаления, ограничивать их выделение, контролировать воспалительный процесс на стадии физиологической защиты [12]. Ранее было показано, что реактивность иммунной системы напрямую зависит от интенсивности экспрессии CB₂ рецептора [5]. Так, в условиях нормы повышенная экспрессия CB₂ рецептора способствует сохранению физиологического баланса между синтезом про- и противовоспалительных медиаторов. В то время как снижение экспрессии CB₂ рецептора запускает программу лимитирования функции эндоканнабиноидной системы, что, напротив, приводит к активации иммунной системы. Однако отсутствие сведений о характере экспрессии CB₂ рецептора в условиях системного воспаления, когда наблюдается дисрегуляция иммунного ответа, не позволяет определить роль и место эндоканнабиноидной системы в механизмах развития многих заболеваний, ассоциированных с воспалением.

Целью работы стало изучение уровня экспрессии эндоканнабиноидного CB₂ рецептора на мононуклеарных лейкоцитах у больных ХОБЛ разной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Обследовано 65 человек, в том числе 37 больных (основная группа), находившихся на лечении в клинике Владивостокского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ МКВЛ с диагнозом ХОБЛ I и II стадии в периоде ремиссии, и 28 здоровых добровольцев в возрасте 23-55 лет (32,2±8,2 года), не курящих, с нормальной функцией внешнего дыхания (контрольная группа). Исследование было одобрено этическим комитетом, все обследуемые подписали форму добровольного информированного согласия. Бронхиальная проходимость оценивалась по показателям объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индексу ОФВ₁/ФЖЕЛ. За бронхиальную обструкцию принимались показатели ОФВ₁<80% и ОФВ₁/ФЖЕЛ<70%. Среди пациентов с ХОБЛ у 21 больного диагностирована легкая степень нарушений функции внешнего дыхания (параметры ОФВ₁ в пре-

делах 79,6±2,1% и ОФВ₁/ФЖЕЛ – 77,6±1,5%), средняя длительность заболевания у них была 7,2±1,8 года, средний возраст составлял 43,0±1,0 года. Показатели ОФВ₁ в пределах 58,2±4,1% и ОФВ₁/ФЖЕЛ – 66,2±2,1%, соответствующие средней степени нарушений функции внешнего дыхания, имели 16 пациентов в возрасте 55,1±3,1 лет и длительностью заболевания 13,4±3,5 года. Диагноз ХОБЛ выставлялся в соответствии с критериями МКБ-10 (1992 г.) и GOLD (2009 г.) [11].

Активность воспалительного процесса оценивали по состоянию цитокинового статуса. Изучали содержание в сыворотке крови фактора некроза опухоли (TNF-α), рецептора к TNF-αI (s-TNFα RI (p55)), интерлейкина-8 (IL-8), основного фактора роста фибробластов (bFGF), трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1). Уровень цитокинов определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Genzyme diagnostics». Измерения проводили в плоскодонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре Bio-tek Power Wave (США).

Экспрессию эндоканнабиноидного CB₂ рецептора изучали на мононуклеарных лейкоцитах с помощью соответствующих антител (Santa Cruz Biotechnology, США) методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Гейт (окно) популяции клеток устанавливали на основе комбинации прямого и бокового светорассеяния и размера клеток. При учете результатов подсчитывали 10 000 клеток в гейте.

Статистическая обработка материала проведена при помощи программного пакета WinMDI 2.8. Статистическую значимость различий средних величин определяли по непараметрическим критериям Вилкоксона, Уайта, при нормальном распределении – с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование цитокинового статуса у больных ХОБЛ выявило гиперцитокинемию (табл.). У пациентов с ХОБЛ I стадии зарегистрированы высокие значения TNF-α, s-TNFα RI (p55), bFGF, TGF-β по сравнению с группой контроля (p<0,001 для всех показателей). Уровень IL-8 не отличался от значений в контрольной группе. При II стадии ХОБЛ наблюдалось нарастание содержания в сыворотке крови TNF-α и его рецептора по сравнению с больными ХОБЛ I стадии. При этом пациенты с ХОБЛ II стадии имели низкий уровень IL-8, как относительно группы контроля, так и по сравнению с больными ХОБЛ I стадии. Содержание bFGF и TGF-β в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ II стадии было увеличено (p<0,001) относительно показателей, установленных у здоровых лиц.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии системной воспалительной реакции у больных ХОБЛ. Выявленные высокие значения TNF-α и s-TNFα RI указывают на хронизацию процесса. Известно, что растворимый ингибитор (s-TNFα RI) способствует длительному персистированию основного провоспалительного цитокина (TNF-α) в кровото-

токе, приводя к возникновению некупирующегося хронического воспаления [1]. С утяжелением заболевания (при ХОБЛ II стадии) происходит угнетение синтеза противовоспалительного цитокина IL-8, что свидетельствует о дисбалансе между про- и противовоспалительными процессами и нарушении цитокиновой регуляции иммунного ответа. Показателем дисфункции цитокиновой регуляции у больных ХОБЛ II стадии также стало снижение синтеза TGF- β при сохранении значений bFGF на уровне, характерном для легкой сте-

пени нарушений бронхиальной проходимости. Патологическая индукция синтеза bFGF на фоне угнетения образования TGF- β способствует рецидивирующему течению хронического воспаления, активации процессов фиброгенеза, прогрессированию необратимой бронхиальной обструкции [7, 9, 10]. Снижение образования TGF- β свидетельствует об отсутствии должной регуляции хронического воспаления, которое усугубляется тяжестью ХОБЛ.

Таблица

Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ в фазе ремиссии и здоровых лиц (M $\pm$ m)

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа	Больные ХОБЛ I стадии	Больные ХОБЛ II стадии
TNF- α	2,6 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,3***	*7,3 $\pm$ 0,5***
s-TNF- α RI (p55)	789,1 $\pm$ 7,1	1523,4 $\pm$ 11,0***	2269,2 $\pm$ 13,0***
IL-8	11,5 $\pm$ 1,9	13,4 $\pm$ 1,6	**5,8 $\pm$ 0,9*
bFGF	38,3 $\pm$ 0,8	53,9 $\pm$ 0,3***	51,1 $\pm$ 0,4***
TGF- β	1865,4 $\pm$ 11,3	48145,0 $\pm$ 20,6***	42133,1 $\pm$ 10,1***

Примечание: (*) расположена справа – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, слева – относительно группы больных ХОБЛ I стадии; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии системной воспалительной реакции у больных ХОБЛ. Выявленные высокие значения TNF- α и s-TNF α RI указывают на хронизацию процесса. Известно, что растворимый ингибитор (s-TNF α RI) способствует длительному персистированию основного провоспалительного цитокина (TNF- α) в кровотоке, приводя к возникновению некупирующегося хронического воспаления [1]. С утяжелением заболевания (при ХОБЛ II стадии) происходит угнетение синтеза противовоспалительного цитокина IL-8, что свидетельствует о дисбалансе между про- и противовоспалительными процессами и нарушении цитокиновой регуляции иммунного ответа. Показателем дисфункции цитокиновой регуляции у больных ХОБЛ II стадии также стало снижение синтеза TGF- β при сохранении значений bFGF на уровне, характерном для легкой степени нарушений бронхиальной проходимости. Патологическая индукция синтеза bFGF на фоне угнетения образования TGF- β способствует рецидивирующему течению хронического воспаления, активации процессов фиброгенеза, прогрессированию необратимой бронхиальной обструкции [7, 9, 10]. Снижение образования TGF- β свидетельствует об отсутствии должной регуляции хронического воспаления, которое усугубляется тяжестью ХОБЛ.

Формирование системного воспаления при ХОБЛ

может быть опосредовано дисрегуляцией сигнальных механизмов иммунного ответа. Одной из причин нарушения регуляции иммунных реакций является изменение характера функционирования эндоканнабиноидной системы. Известно, что каннабиноиды снижают общую сопротивляемость к бактериальным и вирусным инфекциям, пролиферацию лимфоцитов, синтез антител, активность клеток-киллеров и макрофагов [13]. Лиганды каннабиноидных CB₂ 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, TNF- α) и детерминации Th-1 иммунного ответа [13]. В работе С.А. Rouzer, L.J. Marnett [14] показано, что природные каннабиноиды вызывают увеличение, а не уменьшение супернатантной IL-1 активности и увеличение пролиферации В-лимфоцитов. Все эти данные предполагают сложный характер модуляции иммунного ответа каннабиноидами.

Для выявления характера функционирования эндоканнабиноидной системы в условиях системного воспаления проведен цитометрический анализ экспрессии CB₂ рецептора на мононуклеарных лейкоцитах (рис.).

Показано, что процентное содержание клеток у здоровых доноров, экспрессирующих на своей поверхности дифференцирующий антиген к рецептору CB₂,

составило более 90% от всех исследуемых клеток. У пациентов с I стадией ХОБЛ наблюдалось незначительное снижение числа иммунных клеток, экспрессирующих СВ₂ рецептор. Так содержание лейкоцитов, содержащих на своей поверхности дифференцирующий антиген к СВ₂ рецептору, составило 86% от всех исследуемых клеток ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ II стадией количество мононуклеарных лейкоцитов, экспрессирующих СВ₂ рецептор, значительно уменьшилось, и составило 39% от всех исследуемых клеток ($p < 0,001$). Следовательно, по мере утяжеления заболевания экспрессия эндоканнабиноидного СВ₂ рецептора снижается, что, возможно, является причиной дисрегуляции иммунного ответа и формирования системного воспаления.

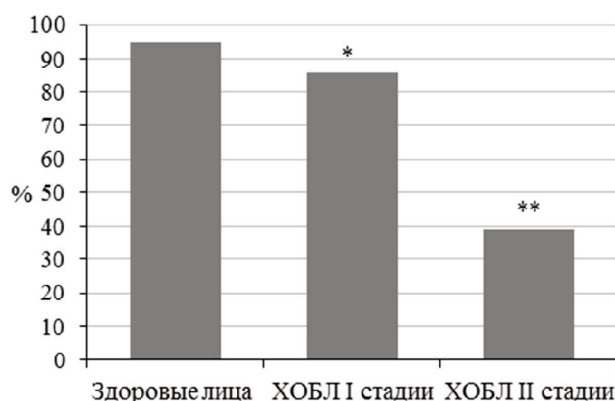


Рис. Динамика количества мононуклеарных лейкоцитов (%), экспрессирующих СВ₂ рецептор у больных ХОБЛ и здоровых лиц.

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий относительно контрольной группы.

В настоящее время известно несколько сигнальных механизмов через которые каннабиноидные СВ₂ рецепторы регулируют и контролируют реактивность иммунной системы: через ингибирование аденилатциклазы и снижение образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ); путем блокирования экспрессии NF-κB, запускающего активацию синтеза генов провоспалительных цитокинов; путем подавления активности MAP киназных (митоген активированные белки) сигнальных путей [8]. То есть, эндоканнабиноидная система через контролирование и ограничение активации клеточно-молекулярных механизмов синтеза медиаторов сигнальных NF-κB, MAP киназных, цАМФ путей регулирует интенсивность экспрессии интермедиатов воспаления. Выявленная гиперцитокинемия у больных ХОБЛ согласуется с нарушением экспрессии СВ₂ рецептора. По мере утяжеления заболевания снижается количество иммунных клеток, экспрессирующих СВ₂ рецептор, усиливается дисбаланс в продукции цитокинов, что потенцирует формирование хронического воспаления.

Таким образом, клеточно-молекулярный механизм развития хронического воспаления сопряжен с нарушением экспрессии эндоканнабиноидного СВ₂ рецеп-

тора. Чем меньше экспрессируется СВ₂ рецептор, тем сильнее нарушается регуляция иммунного ответа и развивается системное воспаление. Следовательно, существует реципрокный характер интеграции иммунной и эндоканнабиноидной систем в условиях воспаления, характеризующийся угнетением экспрессии иммунокомпетентными клетками эндоканнабиноидного СВ₂ рецептора при одновременной активации синтеза провоспалительных цитокинов. Так, у пациентов с ХОБЛ I стадии даже незначительное снижение экспрессии СВ₂ рецептора сопровождается повышением образования провоспалительных (TNF-α, bFGF, TGF-β) цитокинов. В то же время гиперпродукция медиаторов воспаления компенсируется сохранением нормальных значений цитокинов, обладающих иммуносупрессорной активностью (IL-8). Отсюда следует, что высокая экспрессия СВ₂ рецептора у больных ХОБЛ I стадии способствует поддержанию баланса между про- и противовоспалительными реакциями. С утяжелением заболевания (ХОБЛ II стадии) усиливается дисбаланс продукции цитокинов в сторону увеличения TNF-α, bFGF, TGF-β и снижения IL-8. Нарушение образования цитокинов у больных ХОБЛ II стадии сопряжено с угнетением экспрессии СВ₂ рецептора, что обуславливает дисфункцию регуляторных процессов иммунного ответа и развитие хронического системного воспаления.

В заключение следует подчеркнуть, что изучение аспектов сигнальной дисрегуляции иммунного ответа является превалирующим в установлении пусковых механизмов формирования системного воспаления не только при заболеваниях бронхолегочной системы, но и при внелегочных патологиях. Оценка сигнальных механизмов регуляции иммунных реакций при воспалении требует всестороннего и углубленного исследования. В этом контексте появление новых знаний о роли эндоканнабиноидной системы в иммунорегуляции может явиться последующей платформой для разработки новых медицинских технологий лечения и диагностики заболеваний органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Б.И.Гельцер [и др.] // Тер. арх. 2002. Т.74, №11. С.94–99.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. Т.6, №4. С.9–21.
3. Зарембо И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность // Аллергология. 2006. №1. С.39–43.
4. Лобанова Е.Г. Роль эндоканнабиноидных рецепторов в регуляции иммунного ответа // Мед. иммунол. 2012. Т.14, №3. С.189–194.
5. Лобанова Е.Г. Экспрессия эндоканнабиноидного периферического рецептора второго типа на иммунокомпетентных клетках при активации иммунной системы *in vivo* // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.44. С.55–61.

6. Лысыкова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. 2004. Т.3, №3. С.48–53.

7. Баланс цитокинов и изменения в иммунном статусе у больных хроническим бронхитом / Н.Ю.Соловьева [и др.] // Аллергол. и иммунол. 2003. Т.4, №1. С.5–11.

8. The endocannabinoid system: an overview / N.Battista [et al.] // Front. Behav. Neurosci. 2012. Vol.6. P.9.

9. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacol. Rev. 2004. Vol.56, №4. P.515–548.

10. Decramer M., Roussos C.S., Rodriguez-Roisin R. Cytokines and obstructive lung disease: introduction // Eur. Respir. J. 2001. Vol.18, Suppl.34. P.1–2.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2009. URL: <http://www.goldcopd.org>.

12. CB₁ and CB₂ cannabinoid receptors differentially regulate the production of reactive oxygen species by macrophages / K.H.Han [et al.] // Cardiovasc. Res. 2009. Vol.84, №3. P.378–386.

13. Márquez L., Abanades S., Andreu M. Endocannabinoid system and bowel inflammation // Med. Clin. (Barc). 2008. Vol.131, №13. P.513–517.

14. 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, №10. P.5899–5921.

REFERENCES

1. Gel'tser B.I., Markelova E.V., Prosekova E.V., Kochetkova E.A. *Terapevticheskii arkhiv* 2002; 74(11):94–99.

2. Gusev E.Y., Chereshev V.A., Yurchenko L.N. *Tsitokiny i vospalenie* 2007; 6(4):9–21.

3. Zarembo I.A. *Allergologiya* 2006; 1:39–43.

4. Lobanova E.G. *Meditinskaya immunologiya* 2012; 14:189–194.

5. Lobanova E.G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 44:55–61.

6. Lysikova M., Wald M., Masinovsky Z. *Tsitokiny i vospalenie* 2004; 3:48–53.

7. Solov'eva N.Yu., Sennikova Yu.A., Grishina L.V., Starostina N.M., Kozhevnikov V.S., Sennikov S.V., Shirinskiy V.S. *Allergologiya i immunologiya* 2003; 4(1):5–11.

8. Battista N., Di Tommaso M., Bari M., Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front. Behav. Neurosci.* 2012; 6:9.

9. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56(4):515–548.

10. Decramer M., Roussos C.S., Rodriguez-Roisin R. Cytokines and obstructive lung disease: introduction. *Eur. Respir. J.* 2001; 18(Suppl.34):1–2.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2009. Available at: <http://www.goldcopd.org>.

12. Han K.H., Lim S., Ryu J., Lee C.W., Kim Y., Kang J.H., Kang S.S., Ahn Y.K., Park C.S., Kim J.J. CB₁ and CB₂ cannabinoid receptors differentially regulate the production of reactive oxygen species by macrophages. *Cardiovasc. Res.* 2009; 84(3):378–386.

13. Márquez L., Abanades S., Andreu M. Endocannabinoid system and bowel inflammation. *Med. Clin. (Barc)* 2008; 131(13):513–517.

14. 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; 111(10):5899–5921.

Поступила 27.11.2012

Контактная информация

Елена Григорьевна Лобанова,

кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований,

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,

690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: isachenko1@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Elena G. Lobanova,

MD, PhD, Staff scientist of Laboratory of Biomedical Researches,

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,

73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105.

E-mail: isachenko1@yandex.ru