



В.Г. Каджарян, А.О. Соловьев, П.П. Бидзиля

## ЭНДОГЕННАЯ КАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** каннабис, эндоканнабиноидная система, эндокринная патология, римонабант.

Приведена историческая справка о медицинском применении конопли, а также описаны представления об эндоканнабиноидной системе, ее роли в развитии эндокринной патологии. Показано применение фармакологических препаратов, модулирующих активность эндоканнабиноидной системы с позиций доказательной медицины.

### Ендогенна канабіноїдна система: роль у розвитку ендокринної патології

В.Г. Каджарян, О.О. Солов'юк, П.П. Бідзіля

Наведено історичну довідку про медичне застосування конопель, а також описано уявлення про ендоканабіноїдну систему, її роль у розвитку ендокринної патології. Показано вживання фармакологічних препаратів, що модулюють активність ендоканабіноїдної системи з позицій доказової медицини.

**Ключові слова:** канабіс, ендоканабіноїдна система, ендокринна патологія, рімонабант.

### Endogenous cannabinoid system: role in the development of endocrine disorders

V.G. Kadzharyan, A.O. Solovyuk, P.P. Bidzilya

Historical background about medical application of cannabis was presented, and conception about endocannabinoid system and its role in endocrine pathology was described in review. Usage of pharmacological drugs that modulate activity of endocannabinoid system in accordance with evidence medicine positions were shown.

**Key words:** cannabis, endocannabinoid system, endocrine pathology, rimonabant.

Каннабис (*лат. Cannabis*) – род травянистых растений из семейства коноплевых (*Cannabaceae*), который включает виды: конопля полезная (*Cannabis sativa*), конопля индийская (*Cannabis indica*), конопля сорная (*Cannabis ruderalis*) [2].

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение исторических аспектов применения конопли, а также определение роли эндоканнабиноидной системы в развитии патологии эндокринной системы.

Археологические раскопки показали, что конопля использовалась еще в каменном веке. На Тайване найдены остатки посуды, изготовленной из стеблей конопли более 10 000 лет назад. В древнем Китае конопля была сырьем для производства ткани и бумаги, из ее семян получали масло, которое использовали для производства красителей. Кроме этого, *Cannabis* применяли в качестве пищи (семена), а также материала для изготовления ниток, одежды, обуви, веревок, канатов и тросов, так как стебли растения образуют весьма прочными волокнами [5].

Практически на всех материках *Cannabis* широко применяется в медицинских целях. В исторических источниках первые упоминания *Cannabis* приходится на 3 тысячелетие до н.э., в Китае его применяли для лечения малярии, запоров, суставных болей, обезболивания родов и хирургических вмешательств. В 2729 г. до н.э. обладавший медицинскими знаниями император Шен Нунг рекомендовал коноплю в качестве лекарства. Со II века до н.э. существует китайский трактат «Травник», в котором она описывается как успокаивающее, обезболивающее и снотворное.

Из Китая информация об опьяняющем действии конопли проникла в Индию, там ее использовали в религиозных церемониях для получения мистического экстаза. Далее о конопле узнали персы, ассирийцы и арабы. Скифы при-

несли потребление конопли в Европу, они для опьянения использовали конопляную парную. В Европе до 18 века коноплю использовали для производства канатов, в таком качестве испанцы завезли ее в Америку в середине XIV века. В 1798 г. исследователи армии Наполеона в Египте обратили внимание на местное население, среди которого многие мужчины находились в состоянии «духовного паралича», что стало истоком использования конопли в качестве наркотика [5].

Касаясь медицинских аспектов *Cannabis*, следует упомянуть английского исследователя W.B. O'Shaughnessy, который в 1842 г. описал анальгетический, противосудорожный, спазмолитический, противорвотный и снотворный эффекты. С середины XIX века препараты, содержащие *Cannabis*, внесены в Американскую Фармакопею и свободно продавались в аптеках Англии и США. Однако к началу XX века начали накапливаться сообщения о нестабильности *Cannabis* при хранении, а также непредсказуемых психотропных эффектах препарата, что стало причиной существенного сокращения его применения в медицинской практике. В 1930-х гг. инспектор по наркотикам Х.Д. Эслинджер в США породил истерию, ограничив ее применение как в медицине, так и промышленности. С 1928 г. в результате ратификации Женевской конвенции 1925 г. свободный оборот конопли в СССР был запрещен, в 1961 г. конвенция ООН отнесла коноплю к наркотическим препаратам [6].

Механизм действия *Cannabis sativa* стал понятен после обнаружения биологически активных компонентов этого растения, среди которых описано более 400 органических соединений. Первые несколько десятков веществ впервые обнаружены именно в *Cannabis sativa*, поэтому их называют «каннабиноидами».

Основной психоактивный компонент конопли – дельта-9-тетрагидроканнабинол (Δ9-ТГК) выделен в 1964 г. В



1980-е годы в мозговой ткани обнаружили рецепторы для связывания этой субстанции. Метаболизм  $\Delta^9$ -ТГК в печени происходит медленно, до разрушения большая часть растворяется в тканях с высоким содержанием жиров, что позволяет обнаруживать его метаболиты в моче даже через 3 суток [14]. Метаболиты  $\Delta^9$ -ТГК водорастворимые, не имеют психотропной активности и быстро экскретируются через печень и почки.

В 1992 г. в организме млекопитающих обнаружены вещества, которые являются эндогенными аналогами растительных каннабиноидов. Завершающим открытием начала 1990-х годов стало описание эндоканнабиноидных рецепторов (CB1 и CB2) в различных органах и тканях млекопитающих. В дальнейшем идентифицированы эндогенные лиганды этих рецепторов, основными из них являются анандамид и 2-арахидонилглицерол (2-АГ). Это позволило сформировать представление о новой регуляторной системе.

1. Эндоканнабиноидная система (ЭКС) – это универсальная липидная сигнальная система, выполняющая ряд важных регуляторных функций. Прежде всего, это общая система восстановления после стресса, обычно находящаяся в неактивном, «немом» состоянии. Ее временная активация необходима для восстановления гомеостаза организма в исходное состояние, что позволяет человеку расслабиться (обеспечение уменьшения боли и тревоги; модулирование температуры тела, образование гормонов, тонус гладких мышц и артериального давления), отдохнуть (обеспечение ингибирования моторного поведения и успокоения), забыть (обеспечение устранения неприятных воспоминаний), защититься как на клеточном, так и эмоциональном уровне, поесть (модуляция эффектов, индуцирующих аппетит и усиливающих удовольствие от пищи) [21].

Активируют ЭКС боль и возбуждение. Эта система регулирует температуру тела, активность эндокринной системы, мышечный тонус и артериальное давление, уменьшает двигательное возбуждение, обеспечивает расслабление, подавляет неприятные мысли, стимулирует аппетит. ЭКС является ключевым регулятором взаимодействия в процессах пищеварения адипоцитов, мезолимфатической системы, гипоталамуса и ЖКТ. У курильщиков и больных с избыточным весом ЭКС постоянно активируется избытком пищи и никотина. Эндоканнабиноиды на уровне гипоталамуса и дугообразного ядра избыточно повышают аппетит и потребность в никотине, одновременно на периферии в адипоцитах активируются процессы липогенеза [23,29].

У лабораторных животных ожирение приводило к постоянной активации ЭКС с повышением содержания эндоканнабиноидов в гипоталамусе и мезолимфатических структурах, на периферии активированы адипоциты, что сопровождалось избыточным приемом пищи и активным липогенезом. В культуре адипоцитов в процессе стимуляции эндоканнабиноидами отмечалось повышение синтеза липидов и снижение уровня адипонектина, обратную динамику наблюдали при блокаде эндоканнабиноидных рецепторов [27].

Постоянная активация ЭКС индуцировалась приемом никотина, местом реализации эффекта в ЦНС было дугообразное ядро, при этом секреция дофамина при стимуляции

никотином стала фактором, обеспечивающим устойчивую потребность в этом веществе [29].

2. Рецепторы ЭКС. В 1988 г. Э. Хаулетт в Сент-Луисе (США) при введении крысам одного из химических производных  $\Delta^9$ -ТГК обнаружила его взаимодействие со структурами мозга, которые впоследствии получили название каннабиноидных CB1-рецепторов. В 1993 г. идентифицированы каннабиноидные рецепторы 2-го типа (CB2), которые локализуются в основном в лимфоидной ткани и макрофагах, принимая участие в регуляции иммунной системы организма. Рецепторы эндоканнабиноидной системы представлены подтипами CB1 и CB2. Они относятся к «суперсемею» О-протеинсвязанных мембранных рецепторов [14,25]. В настоящее время активно ведутся исследования, которые показали существование других структур, отличных от CB1 и CB2, которые потенциально могут быть рецепторами эндоканнабиноидной системы. Однако в рекомендациях Международного союза номенклатуры общей и клинической фармакологии [19] упомянуты только рецепторы CB1 и CB2.

CB1-рецепторы являются одними из самых многочисленных рецепторов мозга, которые сопряжены с G-белком. Их активация вызывает ряд сигнальных биохимических реакций, способных изменять проницаемость ионных каналов. CB1-рецепторы участвуют в регуляции калиевых (активация) и кальциевых Q- и N-типа (инактивация) каналов. При участии CB1-рецепторов инактивируются кальциевые каналы L-типа сосудов. Через G-белки CB1-рецепторы могут активировать аденилатциклазу.

Наиболее высокую концентрацию CB1-рецепторов отмечают в ЦНС. Они присутствуют и в периферической нервной системе, в том числе в симпатических ганглиях, а также в гипофизе, надпочечниках, репродуктивных органах, сердце, эндотелии сосудов, легких, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, иммунокомпетентных клетках. Распределение CB1-рецепторов в ЦНС неравномерно, наиболее высокая их плотность определена в коре больших полушарий, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке, базальных ганглиях, мозговом стволе, спинном мозге и миндалинах [16]. При воздействии конопли на кору мозга определяется ее психоактивное действие, стимуляция рецепторов гиппокампа определяет ухудшение памяти, нарушение двигательных функций развивается при воздействии на мозговые центры двигательного контроля. Активация структур ствола и спинного мозга приводит к облегчению боли и ослаблению рвотного рефлекса. Изменение аппетита связано с активностью гипоталамуса, эмоциональных реакций – с миндалевидным телом [14,25]. Таким образом, разнообразие воздействия конопли связано с ее влиянием на различные структуры мозга. Каннабиноидные рецепторы отмечают лишь на нейронах определенного типа, их расположение носит весьма своеобразный характер. Так, CB1-рецепторы сосредоточены на нейронах, высвобождающих гамма-аминомасляную кислоту, под влиянием которой нервные клетки прекращают генерировать электрические импульсы [16,18]. Активация CB1-рецепторов подавляет мощность сигналов, передаваемых посредством дофамина или серотонина. CB2-рецепторы, как и CB1, сопряжены с аденилатциклазой посредством G-белка. Максимальное



количество мРНК рецептора обнаружено в лимфоидной ткани селезенки и миндалинах человека. Максимальный уровень СВ2-рецепторов отмечен в В-лимфоцитах, самый низкий уровень – в Т8- и Т4-лимфоцитах. Функциональная активность СВ2-рецепторов связана с тучными клетками. Эндогенная активация рецепторов анандамидом ингибирует выделение гистамина, уменьшая выраженность воспалительной реакции и боли в очаге воспаления. Предполагается наличие в ЭКС других типов (или подтипов) рецепторов, помимо СВ1- и СВ2-рецепторов. Последние достижения в области фармакологии позволили синтезировать большое количество соединений, мишенью которых являются различные образования эндоканнабиноидной системы: агонисты и антагонисты каннабиноидных рецепторов, блокаторы захвата анандамида и мощные селективные ингибиторы деградации эндоканнабиноидов. Это дало возможность изучить функциональную роль эндоканнабиноидов, а также получить перспективные направления в получении лекарственных препаратов для лечения болевого синдрома, ожирения, неврологической патологии, психических расстройств [2,8,12,17,28,30].

3. Лиганды ЭКС. Еще в 1992 г. показано, что головной мозг вырабатывает жирную кислоту, которая имитирует все известные эффекты марихуаны. Ее назвали анандамидом (от санскритского слова «ананда» – блаженство). Несколько позже обнаружили липид с похожими свойствами, 2-арахидоноил-глицерол (2-АГ) [9,15,21]. Это главные эндогенные каннабиноиды головного мозга, выполняющие функции нейромодулятора и нейромедиатора. В отличие от обычных нейротрансмиттеров, растворимых в воде и хранящихся в пузырьках пресинаптических терминалей, эндоканнабиноиды представляют собой липиды, которые не накапливаются, а быстро синтезируются из компонентов клеточной мембраны при необходимости.

Анандамид образуется в процессе гидролиза N-арахидонилфосфатидилэтаноламина, проявляет свойства частично-агониста каннабиноидных рецепторов с аффинитетом преимущественно к СВ1-типу. Эффекты анандамида сходны с действием экзогенных каннабиноидов, но менее продолжительны. Наиболее типично для анандамида уменьшение двигательной активности, катаlepsия, анальгезия, снижение температуры тела – «каннабиноидная тетрада». Анандамид вызывает брадикардию, артериальное давление после введения соединения вначале повышается, затем длительно снижается [22]. Анандамид уменьшает высвобождение пролактина и соматотропина у животных, снижает фертильность сперматозоидов морского ежа за счет торможения акросомальной реакции. Получены данные о блокирующем влиянии каннабиноидов на 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы (блокаторы серотониновых рецепторов) [1].

Для 2-АГ в 1980-х г. описана каннабимиметическая активность. После высвобождения 2-АГ может подвергаться обратному захвату с помощью транспортера анандамида и, в последующем, гидролизу. 2-АГ, в отличие от анандамида, ингибирует пролиферацию спленоцитов мышей. Первичная функция 2-АГ как иммунномодуляторного «эндоканнабиноида», по крайней мере в тех иммуннокомпетентных клетках, которые не экспрессируют СВ1-рецепторы, также подкрепляется данными по выделению 2-АГ наряду с дру-

гими неканнабимиметическими моноацилглицеринами из селезенки собаки [4,5,18].

3. Терапевтические аспекты влияния на ЭКС. Изучению терапевтических аспектов использования каннабиноидов посвящено большое количество исследований. До недавнего времени применение этих веществ в качестве медицинских препаратов сводилось к коррекции спастичности на фоне рассеянного склероза, а также устранению тошноты и рвоты при использовании химиотерапии онкопатологии в случае неэффективности других препаратов. Однако более глубокое изучение ЭКС позволило существенно расширить круг показаний к этим препаратам и переместить акцент их использования в сторону эндокринной и сердечно-сосудистой патологии на фоне метаболических расстройств.

Ниже описаны эффекты каннабиноидов, которые могут быть использованы в терапии эндокринных заболеваний. В частности, представляет интерес влияние препаратов данной группы на функциональное состояние центральной и периферической нервной системы, патологические изменения которой имеет место у подавляющего большинства пациентов с сахарным диабетом.

Одним из перспективных терапевтических подходов в профилактике повреждения ткани мозга при сосудистой патологии является предупреждение эксайтотоксичности (гибель нервных клеток при резком увеличении тока ионов Ca<sup>2+</sup> внутрь клетки из-за гиперактивации глутаматергических механизмов) [4]. Агонисты СВ1-рецепторов уменьшают феномен «долговременной потенциации», таким образом нивелируя эксайтотоксичность. Происходит глобальная активация СВ1-рецепторов [23,24], угнетение выделения медиатора в глутаматергических синапсах. Следует также отметить значение противовоспалительного и гипотермического эффектов в реализации основного механизма действия каннабиноидов.

На модели острой боли и воспаления описаны антиноцицептивные свойства агонистов каннабиноидных рецепторов. Действие анандамида связано с подавлением гиперальгезии при стимуляции СВ1-рецепторов. Введение анандамида угнетает ноцицептивную активность формалина, а применение антагонистов СВ1- и СВ2-рецепторов блокирует эти эффекты [24].

Анальгетические свойства агонистов каннабиноидных рецепторов при взаимодействии с периферическими СВ1-рецепторами имеют преимущества из-за отсутствия психотропного эффекта веществ этой группы при их местном воздействии. Изменение ноцицептивного сигнала возможно уже на первом этапе перцепции боли путем периферического контролирующего механизма [7,27]. В эксперименте показано, что при интраспинальном введении каннабиноиды, независимо от их происхождения, вызывают антиноцицептивный и анальгетический эффекты [29]. Антиноцицептивный эффект каннабиноидов получен при их введении в полость желудочков мозга, а также другие структуры мозга.

D.T. Wade и соавт. [3] показали, что лекарственные формы каннабиноидов способны уменьшать выраженность нейрогенных симптомов в случае резистентности к стандартной терапии. У 24 амбулаторных пациентов с различными проявлениями нейропатической боли, которые принимали



основные каннабиноиды в виде сублингвального спрея, оценено общее самочувствие при использовании ВАШ, а также частота побочных явлений. Доказана эффективность препаратов при наличии определенного количества предсказуемых побочных эффектов легкой степени выраженности.

Отсутствие данных относительно применения каннабиноидов для уменьшения клинических проявлений болевого синдрома при диабетической полинейропатии делает этот вопрос чрезвычайно актуальным для современной эндокринологии.

Учитывая факт, что одной из наиболее важных проблем кардиологии является антиаритмогенная защита сердца, сохраняет актуальность поиск новых антиаритмических препаратов. Представляют интерес агонисты каннабиноидных (CB2) рецепторов, поскольку они обладают высокой кардиоваскулярной активностью и способны модулировать состояние вегетативной нервной системы, которая, как известно, во многом определяет электрическую стабильность сердца. Анандамид способствует увеличению толерантности сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Анандамид способен ингибировать Ca<sup>2+</sup>-каналы L-типа, увеличивая электрическую стабильность сердца. Кроме того, арахидонилэтаноламид снижает активность аденилатциклазы, что приводит к уменьшению синтеза цАМФ, который является эндогенным аритмогенным фактором [4]. Анандамид, активируя пресинаптические СВ-рецепторы, расположенные на адренергических нервных терминалях, иннервирующих сердце и сосуды, вызывает уменьшение выброса норадреналина из симпатических аксонов, что ограничивает адренергические влияния на миокард и, соответственно, увеличивает толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии на фоне гиперактивации симпатoadреналовой системы.

Следующим направлением терапевтической коррекции патологических изменений ЭКС является влияние на патогенетические механизмы метаболического синдрома. Блокада эндоканнабиноидных рецепторов за счет центрального действия способствует снижению аппетита, с другой стороны, на периферии снижается отложение жира [30].

В медицинской практике применяется антагонист каннабиноидных рецепторов римоабант, созданный в 1994 г. Центральным действием этого препарата является снижение аппетита и никотиновой зависимости, на периферии блокируется активация адипоцитов, что приводит к торможению липогенеза и повышению уровня адипонектина, а следовательно, снижению атерогенных фракций холестерина и уменьшению инсулинорезистентности.

Применение римоабанта изучено с позиций доказательной медицины. Так, проведено 6 исследований III фазы, позволяющих использовать препарат в клинической практике. В исследовании RIO-Lipids с участием 1036 пациентов с избыточной массой тела и дислипидемиями изучено применение римоабанта в комбинации с гипокалорийной диетой [10]. Исследование RIO-Eurore [13] включило 1507 больных с избытком веса или ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>) при наличии сопутствующей патологии в виде нарушений липидного спектра и АГ. В обоих исследованиях отмечено снижение веса и окружности талии, повышение

уровня ЛПВП, снижение концентрации ТГ при применении римоабанта в дозе 20 мг в сутки, повышение чувствительности к инсулину и снижение гликемии; в исследовании RIO-Lipids наблюдали статистически значимое повышение уровня адипонектина, а также снижение уровня лептина и С-реактивного белка.

Исследование RIO-Diabetes включало 1045 больных с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на пероральной сахароснижающей терапии, и показало, что на фоне приема 20 мг римоабанта происходит снижение HbA1C на 0,6%, из которых 0,3% связано со снижением веса, однако уменьшение этого показателя на 0,4% достигается благодаря приему препарата. Частота выявления метаболического синдрома (МС) после года терапии римоабантом в дозе 20 мг уменьшилась с 79 до 64% (в группе плацебо – до 73%) [26]. В исследовании RIO-NA [11] включены лица старше 18 лет с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> при отсутствии сахарного диабета. Пациенты получали римоабант в течение года. Основным критерием оценки было абсолютное изменение веса за этот период. Снижение веса в группе, принимавшей римоабант, спустя год было достоверно более выражено по сравнению с плацебо. Эти данные сопоставимы с полученными в предыдущих исследованиях (RIO-Lipids, RIO-Eurore) [10,13]. Уровни ЛПВП и ТГ были вторичными конечными точками исследования. Спустя год отмечен позитивный эффект в группе римоабанта 20 мг, причем его наблюдали независимо от уровня снижения веса. В группе пациентов, принимавших римоабант в дозе 20 мг, отмечено снижение уровня инсулина натощак в среднем на 2,8 мМЕ/л, инсулинорезистентности – на 0,8%. Этот эффект не зависел от степени снижения веса. Пациенты, переведенные на плацебо в ходе второго года наблюдения, а до этого принимавшие римоабант, сравнивались по уровню веса с группой, принимавшей плацебо в течение двух лет. Пациенты, продолжавшие прием римоабанта, сохраняли достигнутое снижение веса.

В исследовании STRATUS (Studies with Rimonabant And Tobacco Use) приняли участие 787 курильщиков (употреблявших по 10 и более сигарет в сутки) с осознанным желанием избавиться от этой зависимости. У лиц, получавших римоабант по 20 мг, вероятность прекращения курения была в 2 раза выше в сравнении с группой плацебо. Среди закончивших исследование в группе римоабанта 20 мг прекратили курить 36,2% пациентов, в группе плацебо – 20,6%. Римоабант существенно ограничивал набор веса после прекращения курения. Так, в группе плацебо (41 человек) за время отказа от курения (как минимум 4 недели к концу 10-недельного исследования) средний прирост веса составил 3,7 кг, а в группе римоабанта 20 мг (72 человека) – 0,6 кг [20].

Как на экспериментальных животных, так и в клинической практике показано, что применение антагонистов каннабиноидных СВ1-рецепторов в качестве анорексигенных средств было высокоэффективным [24]. Фармакологическое действие агонистов СВ1-рецепторов обусловлено стимуляцией аппетита и противорвотной активностью (за счет угнетения высвобождения глутамата в ЦНС).

Таким образом, перспективы медикаментозной коррекции факторов риска, входящих в метаболический синдром,



связывают с противодействием избыточной активности эндоканнабиноидной системы – с применением блокаторов рецепторов к каннабиноидам. Полученные результаты позволяют считать это средство потенциально полезным при метаболическом синдроме.

### ВЫВОДЫ

Эндоканнабиноидная система является важным регуляторным звеном гомеостаза человеческого организма.

Точками приложения лекарственных препаратов, влияющих на эндоканнабиноидную систему, являются пациенты с эндокринной патологией.

Применение римоабанта является эффективным в коррекции метаболических расстройств.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беспалов А.Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. – СПб.: Невский Диалект, 2000. – 297с.
2. Чурюканов М.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы / Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, №2. – С. 70–78.
3. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms / Wade D.T., Robson P., House H. et al. // *Aram. J. Clin. Rehabil.* – 2003. – Vol. 17, №1. – P. 21–29.
4. Adams I. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans / Adams I., Martin R. // *Addiction.* – 1996. – Vol. 91, №11. – P. 1585–1614.
5. Ashton C.H. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review / Ashton C.H. // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 178. – P. 101–106.
6. Berman J.S. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial / Berman J.S., Symonds C., Birch R. // *Pain.* – 2004. – Vol. 112, №3. – P. 299–306.
7. Cannabinoid agonist WIN55, 212-2 induces apoptosis in cerebellar granule cells via activation of the CB(1) receptor and downregulation of bcl-x(L) gene expression / Pozzoli G., Tringali G., Vairano M. // *Neurosci. Res.* – 2006. – Vol. 83, №6. – P. 1058–1065.
8. Cannabinoid influence on cytokine profile in multiple sclerosis / Katona S., Kaminski E., Sanders H., Zajicek J. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 140, №3. – P. 580–585.
9. Cannabinoid system in the budgerigar brain / Alonso-Ferrero M.E., Paniagua M.A., Mostany R. et al. // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1087, Suppl. 1. – P. 105–113.
10. Effect of rimonabant on blood pressure in overweight/obese patients with/without co-morbidities: analysis of pooled RIO study results / Ruilope L.M., Després J.P., Scheen A. et al. // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, №2. – P. 357–367.
11. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial / Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M., Devin J., Rosenstock J. // *J.A.M.A.* – 2006. – Vol. 295, №7. – P. 761–775.
12. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow / Crippa J.A., Zuardi A.W., Garrido G.E. et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2004. – Vol. 29, №2. – P. 417–426.
13. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study / Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J. et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1389–1397.
14. Endocannabinoid System in Frog and Rodent Testis: Type-1 Cannabinoid Receptor and Fatty Acid Amide Hydrolase Activity in Male Germ Cells / Cobellis G., Cacciola G., Scarpa D. et al. // *Biol. Reprod.* – 2006. – Vol. 75, Suppl. 1. – P. 82–89.
15. Evaluation of a vaporizing device (Volcano(R)) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol / Hazekamp A., Ruhaak R., Zuurman L., van Gerven J., Verpoorte R. // *J. Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 95, №6. – P. 1308–1317.
16. Fernandez-Ruiz J. Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia / Fernandez-Ruiz J., Gonzales S. // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 168. – P. 479–507.
17. Freund T.F. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling / Freund T.F., Katona I., Piomelli D. // *Physiol. Rev.* – 2003. – Vol. 83, №3. – P. 1017–1066.
18. Gebremedhin D. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca<sup>2+</sup> channel current / Gebremedhin D., Lange A.R., Campbell W.B. // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – P. 2085–2093.
19. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 4th Edition // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 158, Suppl. 1. – P. 1–254.
20. Kvasnicka T. Endocannabinoids - the new option in the treatment of metabolic syndrome and in smoking cessation / Kvasnicka T. // *Cas. Lek. Cesk.* – 2005. – Vol. 144, №2. – P. 81–84.
21. Lindsey K.P. Imaging of the brain cannabinoid system / Lindsey K.P., Glaser S.T., Gatley S.J. // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 168. – P. 425–443.
22. Lubbe W.F. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: Implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors / Lubbe W.F., Podzuweit T., Opie L.H. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19, №7. – P. 1622–1633.
23. Maccarrone M. Effects of cannabinoids on hypothalamic and reproductive function / Maccarrone M., Wenger T. // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 168. – P. 555–571.
24. Morgan D.R. Therapeutic uses of Cannabis / Morgan D.R. – Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1997. – 88 p.
25. Pertwee R.G. Cannabis. The Genus Cannabis / Pertwee R.G., Brown D.T. – Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1998. – P. 125–174.
26. RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study / Scheen A.J., Finer N., Hollander P. et al. // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 1660–1672.
27. Robson P. Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis / Robson P. // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 168. – P. 719–756.
28. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids / Robson P. // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 178. – P. 107–115.
29. Smith P.F. The Endocannabinoid System: A New Player in the Neurochemical Control of Vestibular Function? / Smith P.F., Ashton J.C., Darlington C.L. // *Audiol. Neurootol.* – 2006. – Vol. 11, №4. – P. 207–212.
30. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology / Rodriguez de Fonseca F., Del Arco I., Bermudez-Silva F.J. et al. // *Alcohol.* – 2005. – Vol. 40, №1. – P. 2–14.

### Сведения об авторах:

Каджарян В.Г., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.  
Соловьев А.О., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.  
Бидзилия П.П., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.

Поступила в редакцию 07.11.2012 г.