

© ЗАГАЙКО А.Л., БРЮХАНОВА Т.А., 2016

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АФФИННО ОЧИЩЕННЫХ АНТИТЕЛ
К ЭНДОКАННАБИНОИДНОМУ РЕЦЕПТОРУ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

ЗАГАЙКО А.Л., БРЮХАНОВА Т.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 27-33.

**THE STUDY OF THE INFLUENCE OF AFFINELY PURIFIED ANTIBODIES AGAINST
ENDOCANNABINOID RECEPTOR ON ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATUS
IN EXPERIMENTAL INSULIN RESISTANCE**

ZAGAYKO A.L., BRIUKHANOVA T.A.

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(2):27-33.

Резюме.

Метаболический синдром (МС) связан с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений на его фоне. Формирование кардиоваскулярного континуума обусловлено возникновением эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая характеризуется дисбалансом продукции вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов, с преобладанием последних. Согласно данным ряда авторов, активация эндоканнабиноидной системы (ЭКС) играет немаловажную роль в патогенезе развития ЭД. В связи с этим, целью нашей работы было изучение влияния препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору 1 типа на отдельные показатели функционального состояния эндотелия при экспериментальной инсулинорезистентности (ИР) у крыс.

Материал и методы. В эксперименте использовали крыс-самцов линии Wistar, которых содержали на пищевом рационе, обогащенном фруктозой, и на фоне высокофруктозной диеты в течение 10 недель вводили внутрибрюшинно низкие дозы дексаметазона, что приводило к формированию ИР. Исследуемый препарат вводили внутривенно в течение 3 недель. В крови животных определяли содержание S-нитрозотиолов (S-NO), эндотелина-1 (ЭТ-1) и их соотношение. Исследования проводили согласно действующим принципам биоэтики.

Результаты и обсуждение. Длительное введение низких доз дексаметазона на фоне диеты с высоким содержанием фруктозы приводило к формированию синдрома ИР. У животных группы МП достоверно повышалось содержание ЭТ-1 (в 2,62 раза) при одновременном снижении содержания S-NO. (в 4,08 раз) относительно показателей здоровых животных. Расчет коэффициента соотношения ЭТ-1/S-NO свидетельствовал о развитии дисфункции эндотелия на фоне ИР. На фоне применения исследуемого препарата наблюдалась схожая, хотя и менее выраженная динамика изучаемых показателей, что, вероятно, обусловлено механизмом действия препарата.

Заключение. Динамика показателей ЭД при экспериментальной ИР свидетельствует о перспективности поиска новых методов коррекции обозначенных изменений для предотвращения развития кардиоваскулярных осложнений на фоне МС.

Ключевые слова: эндоканнабиноиды, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

Abstract.

Objectives. Metabolic syndrome (MS) is associated with the high risk of cardiovascular complications development

on its background. Cardiovascular continuum formation is due to endothelial dysfunction (ED) occurrence that is characterized by the imbalance of vasoconstrictor and vasodilator factors production, with the prevalence of the latter ones. According to several authors' data, activation of endocannabinoid system (ECS) plays an important role in the ED pathogenesis. Therefore, the aim of our work was to study the effect of the drug based on affinity purified antibodies against type 1 endocannabinoid receptor, on certain parameters of endothelium functional status in the rats with experimental insulin resistance (IR).

Material and methods. Wistar male rats which had been kept on the diet enriched by fructose were used in the experiment. Intraperitoneal administration of low dexamethasone doses during 5 weeks on the background of the diet with high fructose content resulted in the IR development. The studied drug was administered intragastrically during 3 weeks. The content of S-nitrosothiols (S-NO), endothelin-1 (ET-1) and their ratio in the blood were determined. The investigations were carried out according to the current principles of bioethics.

Results. Long-term administration of dexamethasone low doses on the background of the diet with high fructose content led to the formation of IR syndrome. Animals with MS showed a statistically reliable increase of ET-1 content (2,62 times) with the simultaneous reduction of S-NO content (4,08 times) with regard to the indices of healthy animals. The calculation of the relationship coefficient of ET-1/S-NO testified to the development of endothelial dysfunction on the IR background. A similar though less pronounced dynamics of the examined parameters against the background of the studied drug application was observed that was probably due to the mechanism of the drug action.

Conclusions. The dynamics of ED indicators in experimental IR signifies that the search for the new methods to correct the designated changes for the prevention of cardiovascular complications development against MS is promising.

Key words: endocannabinoids, endothelial dysfunction, metabolic syndrome, insulin resistance.

Высокая социальная значимость метаболического синдрома (МС) обусловлена в первую очередь тем, что характерным осложнением этой патологии является развитие проатерогенных изменений липидного обмена, формирование атеросклероза и возникновение кардиоваскулярных осложнений. МС как мультиморбидная патология имеет многогранный патогенез, многие звенья которого тесно связаны с нарушением функционального состояния эндотелия [1-3].

Патологическое состояние, сопровождающееся нарушением соотношения в продукции вазодилатирующих (стабильные метаболиты оксида азота, простаглицлин, эндотелиальный фактор поляризации и др.) и вазоконстрикторных (эндотелин-1, тромбоксан А₂, простагландин Н₂ и др.) факторов с увеличением содержания последних, классифицируется как эндотелиальная дисфункция (ЭД) [4-5]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о ключевой роли ЭД в патогенезе ряда заболеваний и осложнений, среди которых – кардиоваскулярный континуум, нарушения мозгового кровообращения, поражения почек и др. [6-7]. Согласно мнению ряда авторов, активация эндоканнабиноидной системы (ЭКС) играет важную роль в патогенезе ЭД, наряду с метаболическими нарушени-

ями, которые имеют место при МС (дисбаланс цитокинов, секретируемых жировой тканью; интенсификация свободнорадикальных процессов и т.д.) [8-10].

Механизм ассоциации активности ЭКС и развития ЭД многовекторный, включает несколько основных направлений взаимодействия. Как известно, каннабиноидные рецепторы первого и второго типа (СВ-1 и СВ-2 соответственно) оказывают существенное иммуномодулирующее влияние (СВ-рецепторы обнаружены на мембране различных иммунокомпетентных клеток), а также сопряжены с регуляцией стресс-лимитирующих систем, очевидна их роль и в механизмах устойчивости к проатерогенным факторам [11]. Учитывая, что при атерогенезе одной из ключевых составляющих патогенеза является развитие воспаления, модуляция активности СВ-1 и СВ-2 может потенциально корректировать проатерогенные изменения через влияние на иммунную систему. Результаты ранее проведенных исследований демонстрируют наличие антиатерогенных свойств у эндогенных и экзогенных каннабиноидов. В работах Steffens и соавт. было показано снижение выраженности атеросклеротического поражения корня аорты и брюшной аорты при экспериментальном атеросклерозе у мышей путем снижения адге-

зии моноцитов и инфильтрации субэндотелиальной области через стимуляцию СВ-2 рецепторов моноцитов при введении низких доз (1 мг/кг/сутки) 9-тетрагидроканнабинола (ТГК) [10]. В дальнейшем эти результаты были подтверждены в опытах *in vitro*: ингибирование хемотаксиса макрофагов в ответ на действие моноцитарного хемоаттрактанта белка-1 в присутствии ТГК. Предполагается, что антиатеросклеротическое действие каннабиноидов может быть обусловлено подавлением TNF иммунного ответа и снижением экспрессии цитокинов. Кроме того, предполагаемый механизм уменьшения выраженности атерогенеза может базироваться на снижении экспрессии генов провоспалительных цитокинов и уменьшении индуцированного активацией NF-κB окисления липопротеинов низкой плотности [10].

Результаты нескольких исследований предоставляют доказательства роли блокады СВ-1 в модуляции воспаления при атеросклерозе. В своем исследовании Sugamura и соавт. обнаружили достоверно более выраженную экспрессию СВ-1 в коронарной артерии пациентов с атеросклерозом на фоне нестабильной стенокардии в сравнении с пациентами с атеросклерозом и стабильной стенокардией. Ряд исследований *in vitro* также подтверждает взаимосвязь СВ-1 и формирования воспаления, опосредующего атерогенез. Блокада СВ-1 рецепторов в культуре человеческих макрофагов коррелировала с уменьшением экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и провоспалительных цитокинов, а плотность СВ-1 рецепторов напрямую зависела от повышения экспрессии скавенджер-рецептора типа А. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о многообразии возможностей для воздействия на СВ-1 и СВ-2 рецепторы макрофагов для уменьшения выраженности воспаления и, соответственно, прогрессирования атеросклероза [12].

Кроме воспаления, важная роль в формировании атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит ЭД. СВ-1 рецепторы были выявлены в эндотелиальных клетках аорты человека, и в опытах *in vitro* было продемонстрировано, что активация обозначенного типа рецепторов ведет к увеличению содержания активных форм кислорода (АФК), активации MAPK-киназ и окислитель-

ному повреждению клеток, но при этом эти эффекты устранялись путем блокады СВ-1 [13-14]. В работах Rajesh и соавт. изучалась роль стимуляции СВ-2 рецепторов эндотелиальных клеток при действии провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и эндотоксина). Было показано, что агонисты СВ-2 рецепторов уменьшают выраженность воспаления в ответ на ФНО-α, что приводило к снижению экспрессии межклеточной молекулы адгезии-1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, моноцитарного хемоаттрактанта белка-1 эндотелиальных клеток; снижению адгезии и трансэндотелиальной миграции моноцитов. Таким образом, роль каннабиноидных рецепторов является дихотомичной при ЭД – агонизм СВ-1 рецепторов способствует формированию проатерогенных изменений, а СВ-2 рецепторов – подавляет их выраженность. Учитывая вышеприведенные данные, представлялось актуальным изучить влияние препарата аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору на функциональное состояние эндотелия при экспериментальном МС [9, 15].

Материал и методы

В качестве экспериментальных животных использовали крыс-самцов линии Wistar, массой 160-200 г, которых содержали на пищевом рационе, обогащенном фруктозой, и на фоне высокофруктозной диеты в течение 10 недель вводили внутривентриально низкие дозы дексаметазона, что приводило к формированию инсулинорезистентности, которая является основным патогенетическим звеном МС [16].

Экспериментальных животных разделили на 3 группы в зависимости от целей эксперимента (по 10 животных в группе): интактный контроль – ИК (здоровые животные, которые содержались на стандартном пищевом рационе вивария); модельная патология – МП (животные, пищевой рацион которых содержал 29% жира (преимущественно насыщенные липиды) с добавлением фруктозы (1 г в сутки на 100 г массы тела) на фоне ежедневного внутривентриального введения дексаметазона в дозе 1,5 мг/кг на протяжении 10 недель; животные, которым на фоне высококалорийной диеты и введения дексаметазона по вышеописанной

схеме ежедневно и в течение 3 недель (начиная со 2 недели диеты) вводили внутривенно препарат на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору в эффективной терапевтической дозе (с учетом коэффициента видовой устойчивости).

Исследования проводили согласно «Общим этическим принципам экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласованы с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985) и Этическим Кодексом Всемирной Медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация, 1964). В сыворотке крови животных исследовали содержание стабильных метаболитов оксида азота – S-нитрозотиолов (S-NO), эндотелина-1 (ЭТ-1), их соотношение. Содержание S-NO определяли спектрофлуориметрическим методом. Концентрацию ЭТ-1 определяли иммуоферментным методом с помощью набора реактивов DRG, производства Германии). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Значимость межгрупповых различий оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Длительное введение низких доз дексаметазона на фоне диеты с высоким содержанием фруктозы приводило к развитию ряда патологических изменений метаболических звеньев, определяемых как синдром инсулинорезистентности (ИР) [1]. Снижение чувствительности тканей к действию инсулина является основой патогенеза МС и ряда других ассоциированных с ним заболеваний. Согласно

даным, которые были получены в наших предыдущих исследованиях и согласуются с данными литературы, высокофруктозная диета и продолжительное внутрибрюшинное введение дексаметазона сопровождаются формированием выраженной гипергликемии и гиперинсулинемии, атерогенной дислипидемии [1-2, 17]. В соответствии с данными научной литературы, при таких условиях происходит гиперактивация ЭКС, что сопровождается нарушениям обмена эндогенных каннабиноидов, что является пусковым фактором в развитии ожирения, усугубления течения МС и формирования осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [18].

Поскольку ЭД рассматривается как одна из ключевых причин развития сердечно-сосудистых осложнений, представляло интерес оценить влияние препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору 1 типа на содержание отдельных показателей функционального состояния эндотелия. Результаты исследования показывают, что у животных группы МП достоверно повышалось содержание вазоконстрикторного фактора – ЭТ-1 (в 2,62 раза относительно показателей здоровых животных). При этом содержание стабильных метаболитов NO, проявляющих вазодилатирующее действие существенно снижалось (в 4,08 раз относительно ИК). Расчет коэффициента соотношения ЭТ-1/S-NO свидетельствовал о развитии дисфункции эндотелия на фоне ИР (табл. 1).

Такая динамика изменений ЭТ-1 и S-NO у животных группы МП была обусловлена развитием ИР: гипергликемия и гиперинсулинемия провоцировали патологические изменения активности NO-синтазной системы. Кроме того, гипергликемия опосредовала дисбаланс антиоксидантно-прооксидантных фак-

Таблица 1 – Влияние препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору 1 типа на отдельные показатели эндотелиальной функции у крыс при экспериментальном метаболическом синдроме, n=10

Показатели	ИК	МП	Диетресса+МП
ЭТ-1, пкг/мл	2,29±0,14	6,02±0,15*	4,15±0,08*/**
S-NO, ммоль/л	0,49±0,03	0,12±0,02*	0,32±0,03*/**
ЭТ-1/S-NO	4,67±0,13	50,2±1,08*	12,96±0,25*/**

Примечание: * – изменения достоверны относительно показателей ИК ($p \leq 0,05$); ** – изменения достоверны относительно показателей МП ($p \leq 0,05$).

торов с увеличением содержания последних [1, 19]. Интенсификация свободнорадикальных процессов также вносила вклад в повреждение эндотелия и прогрессирование ЭД. Следует отметить, что окислительно модифицированные липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) являются индукторами синтеза ЭТ-1 [20]. В наших предыдущих исследованиях было продемонстрировано формирование атерогенной дислипидемии (при которой увеличивается содержание окисленных ЛПОНП) [17]. В данных условиях увеличение ЭТ-1 может рассматриваться как маркер гипоксии, которая характерна для проатерогенеза. Ряд авторов указывают на ведущую роль повышения ЭТ-1 в развитии риска инфаркта миокарда, нарушения почечного кровотока и почечной гипертензии, инсультов [1-2, 4, 17].

На фоне применения исследуемого препарата наблюдалась схожая, хотя и менее выраженная динамика исследуемых показателей. Вероятно, обозначенные изменения были связаны с механизмом действия препарата – сенситизацией СВ-1 рецепторов к действию эндогенных каннабиноидов. Таким образом, очевидно, имело место агонистическое действие эндогенных каннабиноидных нейропептидов по отношению к рецепторам первого типа [21]. Последнее, в свою очередь, приводило к реализации анорексигенного эффекта препарата, но при этом активирующее воздействие на СВ-1 эндотелиальных клеток сопровождалось окислительными повреждениями клеток (за счет увеличения содержания АФК, активации сигнальных путей, интенсификации свободнорадикальных процессов).

Заключение

Таким образом, в ходе наших экспериментов мы наблюдали развитие дисфункции эндотелия на фоне модельной ИР у крыс, что подтверждалось динамикой соответствующих показателей – ЭТ-1, S-NO и их соотношений. Применение исследуемого препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору сопровождалось патологическими изменениями исследуемых показателей, что свидетельствовало о развитии ЭД на фоне наших экспериментов. Учитывая, что ЭД рассматривается как один из ключевых факторов риска развития кардиова-

скулярных осложнений, перспективным является поиск методов коррекции обозначенных изменений.

Литература

1. Cannabinoid receptor type 2 activation in atherosclerosis and acute cardiovascular diseases / F. Carbone [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21, N 35. – P. 4046–4058.
2. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders / A. A. Farooqui [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2012 Mar. – Vol. 69, N 5. – P. 741–762.
3. Gallagher, E. J. The metabolic syndrome-from insulin resistance to obesity and diabetes / E. J. Gallagher, D. LeRoith, E. Karnieli // *Med. Clin. North Am.* – 2011 Sep. – Vol. 95, N 5. – P. 855–873.
4. Effects of acute stress on cardiac endocannabinoids, lipogenesis, and inflammation in rats / E. A. Holman [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2014 Jan. – Vol. 76, N 1. – P. 20–28.
5. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications / B. Horváth [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2012 Feb. – Vol. 180, N 2. – P. 432–442.
6. Experimental study of the effects of Dietressa, a new weight-reducing drug / I. A. Kheyfets [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2012 Jan. – Vol. 152, N 3. – P. 321–324.
7. Endocannabinoid CB1 receptor activation upon global ischemia adversely impact recovery of reward and stress signaling molecules, neuronal survival and behavioral impulsivity / M. D. Knowles [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2016 Apr. – Vol. 66. – P. 8–21.
8. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension / N. S. Lobato [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2012 May. – Vol. 45, N 5. – P. 392–400.
9. Montecucco, F. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction / F. Montecucco, V. Di Marzo // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2012 Jun. – Vol. 33, N 6. – P. 331–340.
10. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis / G. Ntaios [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013 Apr. – Vol. 227, N 2. – P. 216–221.
11. Pacher, P. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures / P. Pacher, G. Kunos // *FEBS J.* – 2013 May. – Vol. 280, N 9. – P. 1918–1943.
12. Activation of Cannabinoid Type Two Receptors (CB2) Diminish Inflammatory Responses in Macrophages and Brain Endothelium / Y. Persidsky [et al.] // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2015 Jun. – Vol. 10, N 2. – P. 302–308.
13. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy / M. Rajesh [et al.] // *Diabetes.* – 2012 Mar. – Vol. 61, N 3. – P. 716–727.
14. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates leukocyte-endothelial cell interactions and blood-brain barrier dysfunction under inflammatory conditions / S. H. Ramirez [et al.] // *J. Neurosci.* – 2012 Mar. – Vol. 32,

- N 12. – P. 4004–4016.
15. Rom, S. Cannabinoid receptor 2: potential role in immunomodulation and neuroinflammation / S. Rom, Y. Persidsky // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2013 Jun. – Vol. 8, N 3. – P. 608–620.
 16. Romeo, G. R. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation–mechanisms and therapeutic targets / G. R. Romeo, J. Lee, S. E. Shoelson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012 Aug. – Vol. 32, N 8. – P. 1771–1776.
 17. Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker rat model of type 2 diabetes / C. P. Stanley [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013 Nov. – Vol. 720, N 1/3. – P. 376–382.
 18. Steffens, S. The activated endocannabinoid system in atherosclerosis: driving force or protective mechanism? / S. Steffens, P. Pacher // *Curr. Drug Targets.* – 2015. – Vol. 16, N 4. – P. 334–341.
 19. Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages / K. Sugamura [et al.] // *Circulation.* – 2009 Jan. – Vol. 119, N 1. – P. 28–36.
 20. Загайко, А. Л. Модулюючий вплив сибутраміну на зміни метаболізму, зумовлені експериментальною інсулінорезистентністю в щурів / А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова, А. І. Шапо // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2015. – № 3. – С. 62–69.
 21. Загайко, А. Л. Модифікація методу моделювання експериментальної інсулінорезистентності у щурів : інформаційний лист / А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова, А. І. Шапо. – Київ, 2015. – № 86. – 7 с.

Поступила 08.02.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Cannabinoid receptor type 2 activation in atherosclerosis and acute cardiovascular diseases. *Curr Med Chem.* 2014;21(35):4046-58.
2. Farooqui AA, Farooqui T, Panza F, Frisardi V. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2012 Mar;69(5):741-62.
3. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome-from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am.* 2011 Sep;95(5):855-73.
4. Holman EA, Guijarro A, Lim J, Piomelli D. Effects of acute stress on cardiac endocannabinoids, lipogenesis, and inflammation in rats. *Psychosom Med.* 2014 Jan;76(1):20-8.
5. Horváth B, Mukhopadhyay P, Haskó G, Pacher P. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am J Pathol.* 2012 Feb;180(2):432-42.
6. Kheyfets IA, Bugaeva LI, Vorob'eva TM, Dugina JL, Lebedeva SA, Petrov VI et al. Experimental study of the effects of Dietressa, a new weight-reducing drug. *Bull Exp Biol Med.* 2012 Jan;152(3):321-4.
7. Knowles MD, de la Tremblaye PB, Azogu I, Plamondon H. Endocannabinoid CB1 receptor activation upon global ischemia adversely impact recovery of reward and stress signaling molecules, neuronal survival and behavioral impulsivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016 Apr;66:8-21.
8. Lobato NS, Filgueira FP, Akamine EH, Tostes RC, Carvalho MH, Fortes ZB. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2012 May;45(5):392-400.
9. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci.* 2012 Jun;33(6):331-40.
10. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013 Apr;227(2):216-21.
11. Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures. *FEBS J.* 2013 May;280(9):1918-43.
12. Persidsky Y, Fan S, Dykstra H, Reichenbach NL, Rom S, Ramirez SH. Activation of Cannabinoid Type Two Receptors (CB2) Diminish Inflammatory Responses in Macrophages and Brain Endothelium. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Jun;10(2):302-8.
13. Rajesh M, Bátkai S, Kechrid M, Mukhopadhyay P, Lee WS, Horváth B et al. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes.* 2012 Mar;61(3):716-27.
14. Ramirez SH, Haskó J, Skuba A, Fan S, Dykstra H, McCormick R et al. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates leukocyte–endothelial cell interactions and blood–brain barrier dysfunction under inflammatory conditions. *J Neurosci.* 2012 Mar;32(12):4004-16.
15. Rom S, Persidsky Y. Cannabinoid receptor 2: potential role in immunomodulation and neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013 Jun;8(3):608-20.
16. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation–mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Aug;32(8):1771-6.
17. Stanley CP, Wheal AJ, Randall MD, O'Sullivan SE. Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker rat model of type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2013 Nov;720(1-3):376-82.
18. Steffens S, Pacher P. The activated endocannabinoid system in atherosclerosis: driving force or protective mechanism? *Curr Drug Targets.* 2015;16(4):334-41.
19. Sugamura K, Sugiyama S, Nozaki T, Matsuzawa Y, Izumiya Y, Miyata K et al. Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on

- macrophages. Circulation. 2009 Jan;119(1):28-36.
20. Zagayko AL, Bryukhanova TO, Shkapo AI. Moduliuuchii vpliv sibutraminu na zmini metabolizmu, zumovleni eksperimental'noi insulinozistentnistiu v shchuriv [The modulating influence of a sibutramin on the changes of a metabolism caused by an experimental insulinozistentnost at rats]. Farmakologiiia ta likars'ka toksikologiiia. 2015;(3):62-9.
21. Zagayko AL, Bryukhanova TO, Shkapo AI. Modifikatsiia metodu modeliuвання eksperimental'noi insulinozistentnosti u shchuriv [Modification of a method of modeling of an experimental insulinozistentnost at rats]: informatsiinii list. Kiev, Ukraine; 2015. N 86. 7 p.

Received 08.02.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Загайко А.Л. – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии Национального фармацевтического университета;

Брюханова Т.А. – аспирант кафедры биологической химии Национального фармацевтического университета.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61102, г. Харьков, ул. Куликовская, 12, Национальный фармацевтический университет, кафедра биологической химии. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com – Брюханова Татьяна Александровна.