

МИОГЕННЫЕ КЛАССИЧЕСКИЕ ЭНДОКАННАБИНОИДЫ, ИХ МИШЕНИ И АКТИВНОСТЬ

Обзор

© 2024 О.П. Балезина, Е.О. Тарасова*, П.О. Богачева

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет,
119234 Москва, Россия; электронная почта: cate1990@list.ru

Поступила в редакцию 16.04.2024

После доработки 20.09.2024

Принята к публикации 23.09.2024

Обзор посвящён рассмотрению необычной активности двух классических эндоканнабиноидов (ЭК) – 2-арахидоноилглицерина (2-АГ) и арахидонилэтаноламида (АЭА) или анандамида – при их синтезе и высвобождении из скелетной мускулатуры, т.е. действию пула мио-эндоканнабиноидов (миоЭК). Влияние данного пула рассматривается на трёх разных уровнях: на уровне скелетной мышцы, моторных синапсов, а также на уровне целого организма, включая структуры центральной нервной системы. При этом особое внимание уделяется малоизвестной, до сих пор значительно недооценённой и интригующей способности миоЭК оказывать позитивное влияние на энергообмен и сократительную активность мышечных волокон, а также на секрецию медиатора в моторных синапсах. Рассмотрена роль мышечных сокращений как регулятора баланса активности ферментов синтеза и деградации миоЭК, их высвобождения и специфических эффектов. Обсуждаются набирающие популярность гипотезы о выбросе именно миоЭК (АЭА и/или 2-АГ) как причине подъёма общего уровня ЭК в крови при мышечных нагрузках, приводящего к развитию «эйфории бегуна», а также роли миоЭК в коррекции ряда психофизиологических состояний (болевого синдрома, стресса и др.). В результате в обзоре впервые представлены сведения о пуле миоЭК с точки зрения его возможной самостоятельной и нетривиальной регуляторной роли в организме в отличие от традиционной и общеизвестной активности нейрогенных ЭК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндоканнабиноиды мышц, каннабиноидные рецепторы, выброс эндоканнабиноидов из мышц, базальная концентрация эндоканнабиноидов.

DOI: 10.31857/S0320972524100055 EDN: IPVGNJN

ВВЕДЕНИЕ

В конце XX – начале XXI века в нервной, а также других тканях животных и человека были обнаружены животные аналоги фитоканнабиноидов (каннабиноидов растительного происхождения), получившие название эндоканнабиноидов (ЭК). Ими оказалась специфическая группа

липофильных сигнальных молекул, образуемых путём ферментативного расщепления фосфолипидов клеточных мембран. Наиболее изученными на сегодня являются два основных ЭК – это 2-арахидоноилглицерин (2-АГ) и арахидонилэтаноламид (АЭА) или анандамид. Описаны пути их ферментативного синтеза и деградации, возможности высвобождения из нейронов и других

Принятые сокращения: 2-АГ – 2-арахидоноилглицерин; АЭА – арахидонилэтаноламид (анандамид); АХ – ацетилхолин; КГРП – кальцитонин-ген-родственный пептид; МПКП – миниатюрные потенциалы концевой пластинки; СІР – саркоплазматический ретикулум; ЭК – эндоканнабиноиды; миоЭК – миогенные эндоканнабиноиды; ЭМС – электромеханическое сопряжение; BDNF – нейротрофический фактор мозга; СВ – каннабиноидные рецепторы; DAGL – диацилглицеринлипаза; FAAH – гидролаза амидов жирных кислот; GPRXX – орфанные рецепторы, сопряжённые с G-белком; MAGL – моноацилглицеринлипаза; NAPE-PLD – N-ацилфосфатидилэтаноламин-специфическая фосфолипаза D; PKA – протеинкиназа A; PLC – фосфолипаза C; PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором; TRPV1 – каналы транзитного рецепторного потенциала ванилоидного типа 1.

* Адресат для корреспонденции.

клеток, а также специфика их действия на каннабиноидные рецепторы (CB), среди которых наиболее известны два типа, CB1 и CB2. Присутствие рецепторов к ЭК было показано на нервных терминалах и на других участках нейронов, а также на нейроглии и клетках целого ряда других тканей и органов [1].

Наиболее известна активность ЭК в ЦНС. Установлено, что в синапсах ЦНС АЭА и 2-АГ синтезируются и высвобождаются из постсинаптических структур «*on demand*» (по требованию), т.е. в ответ на срабатывание синапса и постсинаптическое действие медиатора. После высвобождения из постсинаптических структур ЭК действуют на пресинаптические CB-рецепторы, вызывая ретроградное торможение секреции медиаторов [2].

Однако в настоящее время доказана возможность синтеза, высвобождения и рецепции (с участием рецепторов CB1- и CB2-типа) ЭК не только в нервной системе, но и в других тканях, включая жировую ткань, железы, клетки крови, иммунной системы, скелетной мускулатуры, где также находятся специальные ферменты, метаболизирующие ЭК [3–5]. Описаны суточные колебания уровня ЭК в крови человека и животных, его возрастание при стрессе, ожирении [6–10], определённых видах мышечной нагрузки, при мышечных и других патологиях [11–13]. Вопрос о клеточных источниках, формирующих системный пул ЭК в крови, и его предназначении при разных условиях функционирования организма остаётся малоизученным.

Скелетная мускулатура, составляющая до 40% всей массы организма человека, представляет в этой связи особый интерес как возможный источник ЭК [11]. Обнаруженная в последние два десятилетия способность скелетных мышц осуществлять не только сократительную, но и весьма существенную секреторную активность привела к выявлению широкого спектра сигнальных молекул (миокинов), синтезирующихся в мышцах и высвобождающихся во внеклеточную среду и кровь. В последние годы список миогенно секретруемых белковых и других по своей химической природе молекул вырос до нескольких сотен наименований [14].

Неожиданно среди них были выявлены и ЭК [14, 15], обозначенные в данном обзоре как миоэндоканнабиноиды (миоЭК), среди которых 2-АГ, АЭА и родственные им соединения [16]. Установлено, что эти миоЭК могут синтезироваться и расщепляться с помощью специальных ферментов, экспрессия которых была показана в мышцах наряду с экспрессией CB-рецепторов [17, 18]. При этом уровень и влияние миоЭК на мышечные волокна и другие мишени способны меняться в зависимости от режимов активности мышц [19, 20]

и их патологий [16, 21]. Несмотря на это открытие и неизменно высокий интерес к каннабиноидам с целью их использования для коррекции различных функциональных состояний [22–24], роль миоЭК как отдельного пула в системе эндогенных каннабиноидов, способного к самостоятельной разнообразной регуляторной активности на региональном и системном уровнях организма, до сих пор не была специально рассмотрена в обзорах, посвящённых центральным [1, 2] либо периферическим [11, 24–26] эффектам ЭК. В связи с этим цель данного обзора – суммировать полученные в последние годы сведения о свойствах и эффектах миоЭК и представить их специфическую активность и механизмы действия на разных уровнях организма с учётом известных сегодня мембранных и внутриклеточных мишеней ЭК.

ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА И ДЕГРАДАЦИИ МИОЭНДОКАННАБИНОИДОВ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ

В последние десятилетия в мышечной ткани удалось обнаружить специфические ферменты, управляющие синтезом и деградацией двух наиболее известных эндоканнабиноидов, 2-АГ и АЭА. Известно, что их синтез в нейронах и других клетках может происходить посредством образования этих молекул из фосфолипидов мембраны с участием специфических липид-превращающих ферментов. К ним относятся диацилглицеринлипазы (DAGL), а также специфические фосфолипазы, и среди них в первую очередь фосфолипаза D (PLD), расщепляющая N-ацилфосфатидилэтаноламины (NAPE) мембран. Расщепление ЭК производят моноацилглицеринлипаза (MAGL) либо гидролаза амидов жирных кислот (FAAH) (рис. 1). Выяснилось, что 2-АГ и АЭА имеют принципиально разные пути синтеза и метаболизма [27]. 2-АГ синтезируется с участием DAGL и метаболизируется преимущественно с помощью MAGL. В свою очередь, АЭА преимущественно синтезируется системой NAPE-PLD и расщепляется при помощи FAAH [2, 28, 29].

Использование иммуноблоттинга и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ ПЦР) позволило установить наличие ферментов синтеза и деградации ЭК (DAGLα и -β, NAPE-PLD, MAGL и FAAH) в скелетной мускулатуре человека и грызунов [17, 18]. При этом синтез миоЭК в мускулатуре не исчерпывается двумя классическими ЭК – АЭА и 2-АГ. Аналогичным синтезу АЭА путём образуются и структурные аналоги АЭА, из которых в мускулатуре наиболее известны такие родственные соединения, как пальмитоилэтаноламид (ПЭА) и олеоилэтаноламид (ОЭА).

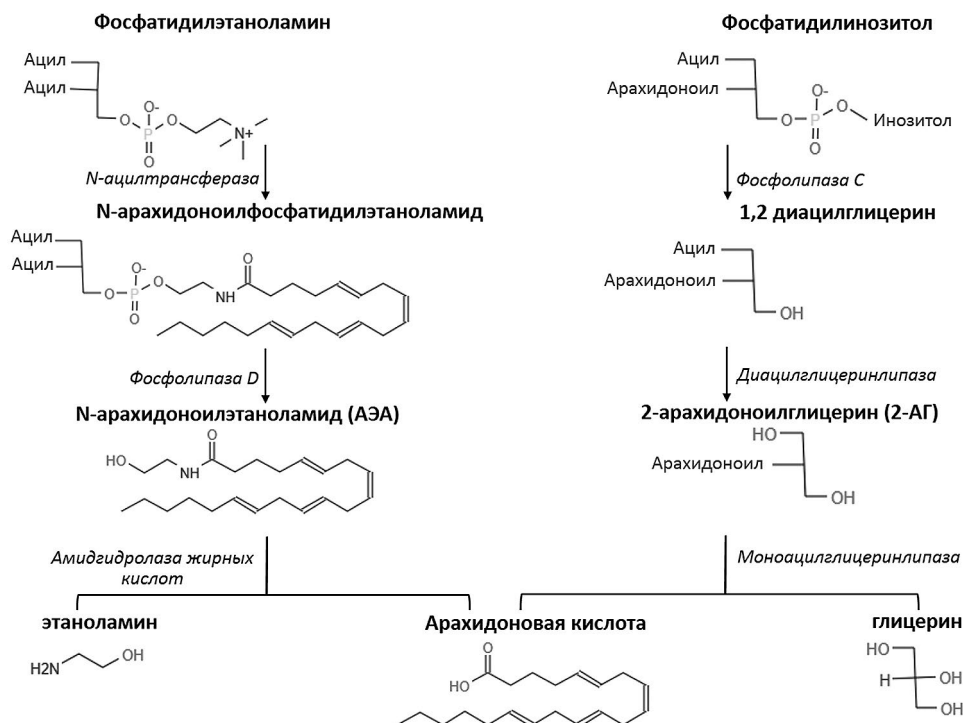


Рис. 1. Схема основных путей синтеза и деградации АЭА и 2-АГ

Они могут высвобождаться из мышц одновременно с АЭА и 2-АГ [16], хотя и в меньших количествах. Свои физиологические эффекты они проявляют, минуя CB1- или CB2-рецепторы, действуя преимущественно как эндогенные агонисты рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR), или TRPV1-рецепторов [11, 30].

При помощи жидкостной хроматографии было определено содержание ЭК и родственных им соединений в скелетной мускулатуре 56 пациентов. Наблюдался значительный разброс индивидуальных данных, а усредненные показатели у испытуемых разного пола в дневное время суток составили: АЭА – $1,5 \pm 0,8$ пикомоль/г; ОЭА – $30,4 \pm 22,0$ пикомоль/г; 2-АГ – $723,4 \pm 392,7$ пико-

моль/г [31]. Анализ содержания тех же миоЭК (2-АГ и АЭА) и родственных им соединений (ОЭА и ПЭА) в мускулатуре взрослых крыс также выявил, что относительное содержание 2-АГ и АЭА отличалось в быстрой и медленной мышцах в 2–4 раза, а уровень родственных соединений (ПЭА и ОЭА) был значительно ниже и мало отличался в разных типах мышц [16].

В настоящее время определена экспрессия мРНК ферментов синтеза и деградации эндоканнабиноидов в целом ряде тканей, среди которых первое место занимает жировая ткань и ткани мозга (табл. 1). Но и в скелетных мышцах животных и человека выявлен достаточно высокий уровень экспрессии мРНК ферментов, ответственных

Таблица 1. Экспрессия мРНК ферментов синтеза и деградации ЭК в разных тканях

Ткань	Экспрессия мРНК, nTHM (нормализованные транскрипты на миллион)				
	MAGL	DAGL α	DAGL β	FAAH	NAPE-PLD
Нервная ткань (кора больших полушарий)	121,0	17,3	12,3	20,4	11,7
Жировая ткань	165,9	1,7	7,0	7,3	1,9
Сердечная мышца	98,2	1,8	5,4	4,8	3,8
Скелетная мышца	60,9	1,2	12,8	9,2	2,3

Примечание. Таблица составлена по данным The Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org>). DAGL – диацилглицеринлипаза; FAAH – гидролаза амидов жирных кислот; MAGL – моноацилглицеринлипаза; NAPE-PLD – N-ацилфосфатидилэтаноламин-специфическая фосфолипаза D.

за синтез АЭА и 2-АГ (соответственно NAPE-PLD и DAGL), а также экспрессии мРНК ферментов деградации (соответственно FAAH и MAGL) (табл. 1).

Установлено также, что уровень экспрессии мРНК ферментов метаболизма 2-АГ и АЭА в мышцах, как и содержание самих миоЭК и родственных им соединений, может меняться при изменениях режимов двигательной активности мышц [19] и при определённых патологических состояниях скелетной мускулатуры или организма: ожирении, других изменениях липидного обмена [16], патологиях типа миодистрофии Дюшенна [21]. Недавно в опытах *in vitro* и *in vivo* у крыс при старении и развитии старческой саркопении установлены изменения экспрессии мРНК ферментов синтеза 2-АГ и АЭА, которые различались в разных типах мышц, и эти различия коррелировали с выраженностью регуляторных влияний ЭК на СВ1-рецепторы у соответствующих скелетных мышц. Наиболее выраженным оказалось увеличение экспрессии мРНК ферментов синтеза и 2-АГ, и АЭА при старческой атрофии четырёхглавой мышцы бедра. Повышение уровня синтеза и увеличение содержания миоЭК в мышцах, подверженных саркопении, коррелировало с подавлением трансмембранного транспорта глюкозы, снижением энергетического обмена и с другими характерными метаболическими перестройками в мышечных волокнах, опосредуемых активностью СВ1-рецепторов. Таким образом, можно сделать вывод, что мышечная слабость при мышечной атрофии и повышенной липидемии может быть связана не только с повышением системного уровня ЭК и липидов, но и с ростом уровня ферментов синтеза ЭК в самих скелетных мышцах и возрастанием аутокринных воздействий на СВ-рецепторы со стороны миоЭК [16].

Важной особенностью регуляции экспрессии и активности ферментов синтеза и деградации миоЭК в скелетной мышце стало обнаружение их зависимости от сократительной активности мышц. Впервые выявленная 20 лет назад корреляция между физическими нагрузками и ростом уровня ЭК в кровотоке [32] вызвала необходимость прояснить роль сократительной активности в регуляции синтеза и высвобождения миоЭК в среду. Проведённый анализ зависимости активности эндоканнабиноидной системы скелетных мышц человека от режимов двигательной нагрузки (аэробной либо с сопротивлением) привёл к заключению, что экспрессия компонентов ЭК-системы, отвечающих за синтез, деградацию и сигналинг миоЭК, зависит от физических упражнений, причём эти компоненты по-разному реагируют на различные формы физических нагрузок [19]. Необходимость сократительной активности мышцы для выброса миоЭК и проявления их влияний

на моторные синапсы (секрецию медиатора) обнаружена и на модели интенсивно работающего изолированного нервно-мышечного препарата длинного разгибателя пальцев мыши [33].

Наряду с определением уровня экспрессии мРНК ферментов синтеза и деградации ЭК, в настоящее время широко используются приёмы фармакологического выключения активности таких ферментов для подтверждения и описания регуляторной активности ЭК в синапсах ЦНС [34–37], а также в скелетной мускулатуре [38]. Так, при блокаде FAAH (фермента деградации АЭА) с помощью URB597 в синапсах изолированной диафрагмы мыши наблюдалось возрастание амплитуды миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП) и размеров квантов ацетилхолина (АХ). Эффект предотвращался блокадой СВ1-рецепторов и был, по мнению авторов, связан с накоплением миогенного АЭА, его повышенной утеккой из мышцы и последующим пресинаптическим действием, стимулирующим рост размеров квантов АХ в моторных терминалях [38].

Таким образом, к настоящему моменту накоплены убедительные свидетельства экспрессии и активности в скелетной мускулатуре специфических ферментов, ответственных за метаболизм ЭК. Подтверждён и синтез в мышцах самих миоЭК, и родственных им соединений, которые, высвобождаясь, могут вносить вклад в создание тонического уровня ЭК в организме, их региональную и системную активность. Канонические представления о роли ферментов метаболизма ЭК в контроле активности этих соединений в структурах мозга [1] подтвердились и в скелетной мускулатуре, где также показана зависимость синтеза миоЭК, их высвобождения и активности от экспрессии аналогичных ферментов в мышцах. Вместе с тем обнаружилась и специфическая особенность – участие сократительной активности мышц в регуляции экспрессии ферментов и выраженности эффектов миоЭК на региональном и системном уровне организма. Взятые вместе, эти данные подтверждают способность скелетной мускулатуры синтезировать миоЭК в количествах, достаточных для обеспечения их самостоятельного регуляторного вклада, наряду с известной активностью ЭК, образуемых в нервной, жировой и других тканях.

УСЛОВИЯ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ МИОЭНДОКАННАБИНОИДОВ

Считается, что в ЦНС высвобождение нейрогенных ЭК из постсинаптических структур происходит в основном «*on demand*», т.е. при действии

медиаторов на постсинаптические рецепторы. Это сопровождается повышением уровня Ca^{2+} в клетке вследствие деполяризации постсинаптической мембраны либо активацией метаболитных рецепторов, сопряжённых с G-белком, запускающих внутриклеточные каскады, сопровождающиеся повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} , что в дальнейшем приводит к ферментативному Ca^{2+} -зависимому синтезу ЭК из фосфолипидов постсинаптических мембран нейрона [1]. Описана также возможность тонического высвобождения и активности ЭК в нервной ткани в случае подавления экспрессии ферментов деградации ЭК (MAGL или FAAH) или их фармакологического выключения [35–37, 39]. Накопление в этих условиях конститутивно синтезируемого пула ЭК приводит к их тонической утечке из постсинаптических нейронов в ЦНС и осуществлению эффектов, аналогичных наблюдаемым при их вызванном высвобождении «*on demand*» или при действии экзогенно апплицируемых ЭК [40].

Несмотря на малую изученность, описана возможность трансмембранного транспорта ЭК с помощью мембранно-ассоциированных белков-шаперонов жирных кислот, так называемых FABP, экспрессируемых в нейронах [41] и способных, связывая гидрофобные молекулы ЭК, облегчать их транспортировку через мембрану или к местам внутриклеточной локализации ферментов деградации ЭК [42–45]. Известны примеры, когда генетический нокаут или блокада белков FABP-типа с помощью ингибиторов приводит к пролонгированию присутствия ЭК во внутри- или внеклеточной среде и потенцированию их эффектов в синапсах ЦНС [43, 45, 46].

Что касается периферических синапсов, то в моторных синапсах мышцы в условиях ингибирования ферментов деградации ЭК также установлена возможность тонической утечки эндогенных миоЭК в синаптическую щель и их дальнейшего действия, аналогичного эффектам экзогенных ЭК [15, 33, 38].

Кроме того, в наших недавних исследованиях показано, что и сократительная активность мышцы может быть самостоятельным фактором, способствующим высвобождению миоЭК и проявлению их ретроградных пресинаптических эффектов [33]. Исследования на уровне целого организма также свидетельствуют о том, что режимы острых и хронических нагрузок скелетных мышц могут приводить к подавлению экспрессии ферментов деградации АЭА (и реже – 2-АГ) у испытуемых, способствуя накоплению, выбросу миоЭК из мышц и повышению системного уровня ЭК в крови. Это может сказываться как на всём организме [24], так и на состоянии мускулатуры [15, 19, 47–49]. Хотя эти представления пока не получи-

ли однозначных подтверждений, но на примере других миокинов (таких как интерлейкин 6 (IL-6), нейротрофический фактор мозга (BDNF), ирисин, фактор роста фибробластов 2 (FGF2), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и др.) бесспорно доказано, что именно сократительная активность скелетной мускулатуры и повышение уровня Ca^{2+} в миоплазме запускает высвобождение и подъём уровня миокинов в циркулирующей крови, где они могут выполнять гормоноподобные и другие функции [14, 19, 50, 51]. Кроме того, разнообразные сигнальные молекулы, поступающие при физических нагрузках в кровь из разных источников (такие как BDNF, IL-6 и др.), также могут влиять на мышечные CB1-рецепторы (благодаря гетерорецепторным взаимодействиям) и стимулировать высвобождение миоЭК [51–54].

Итак, условия и механизмы, обеспечивающие высвобождение миоЭК из скелетных мышц, по-видимому, аналогичны таковым и в других клетках, хотя здесь имеется и важный специальный регуляторный фактор, а именно сократительная активность мышц.

МИШЕНИ ЭНДОКАННАБИНОИДОВ В МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКНАХ

При высвобождении миоЭК из скелетных мышц очевидно, что их первыми и ближайшими мишенями являются собственно мышца, её мембранные и внутриклеточные рецепторы. В скелетных мышечных волокнах описан большой и разнообразный спектр мишеней и рецепторов к ЭК. Это – и специфические метаболитные CB-рецепторы 1- и 2-типа, сопряжённые с G-белком, и каналы транзитного рецепторного потенциала TRPV1-типа, и ядерные рецепторы PPAR-типа и NR4-типа, и орфанные рецепторы GPR55 и GPR18 [19, 55, 56] (рис. 2).

В мышцах наиболее известны и распространены рецепторы CB1- и CB2-типа, имеющиеся и в других тканях (нервной, жировой, печёночной и т.д.) [57]. Оба этих типа рецепторов могут активироваться как двумя основными (2-АГ и АЭА), так и некоторыми другими каннабиноидами либо близкими по структуре липидами.

Наряду с первоначальным представлением о сопряжении CB-рецепторов с $G_{i/o}$ -типом белков, в нейронах в последние годы описана возможность их взаимодействия и с другими типами G-белков (G_s и G_q) [58, 59], а также с β -аррестинами [40, 60]. Аналогичная полифункциональность CB-рецепторов оказалась присущей и мышечным CB-рецепторам [61–63], способным запускать многочисленные внутриклеточные каскады в мышечных волокнах (рис. 2).

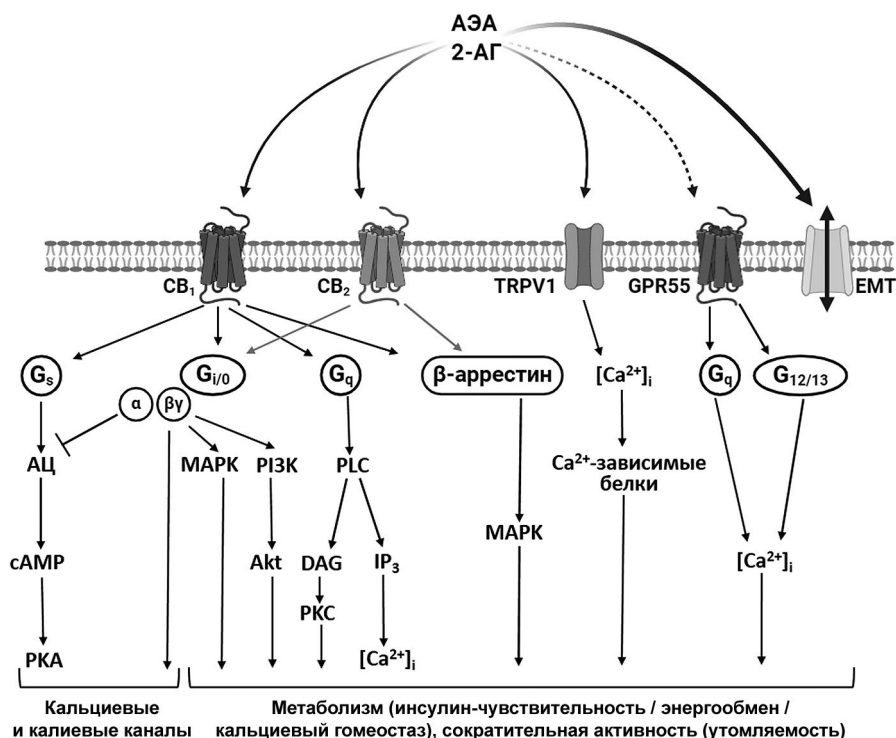


Рис. 2. Мишени действия и молекулярные каскады, запускаемые арахидонилэтаноламидом (АЭА) и 2-арахидоноилглицерином (2-АГ) в мышечных волокнах. АЦ – аденилилциклаза; сАМР – циклический аденозинмонофосфат; РКА – протеинкиназа А; РКС – протеинкиназа С; MAPK – митоген-активированная протеинкиназа; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; PLC – фосфолипаза С; DAG – диацилглицерин; IP₃ – инозитол-1,4,5-трифосфат; [Ca²⁺]_i – концентрация внутриклеточного кальция; MEK1/2 – MAPK/ERK киназы 1/2; CB1 и CB2 – каннабиноидные рецепторы 1- и 2-типа соответственно; TRPV1 – каналы транзитного рецепторного потенциала ванилоидного типа 1; GPR55 – орфанные рецепторы 55-типа, сопряжённые с G-белком; EMT – мембранный транспортёр эндоканнабиноидов

В настоящее время рецепторы CB1- и CB2-типов описаны на саркомере развивающихся миобластов [13] и у функционально зрелых мышечных волокон разных типов [17, 18, 64]. В зависимости от объектов и условий эксперимента выявляется доминирование CB1-рецепторов в быстрых скелетных мышцах (*m. gastrocnemius*, *m. tibialis anterior*) по сравнению с медленными (*m. soleus*) [65–67] либо – наоборот [68].

Показано, что в пределах одиночного саркомера локализация CB1-рецепторов приурочена к центральной I-линии и не коррелирует с расположением рианодиновых рецепторов (РиР), идентифицируемых по краям саркомера, в местах расположения Т-трубочек и Z-линий [69].

Экспрессия и плотность CB1-рецепторов на волокнах скелетной мускулатуры, как и содержание в них миоЭК, меняется в ходе эмбрионального и постнатального созревания мышц и при таких патологиях, как саркопения и миодистрофия [16, 70]. При созревании миобластов локальное высвобождение миогенного 2-АГ тормозит дальнейший миогенез через активацию CB1-рецепторов и G_q/PLC-каскада, тормозящего Kv7-каналы, участвующих в созревании миотрубок [71].

Описана возможность активации мышечных CB1-рецепторов экзогенными 2-АГ и АЭА с последующим снижением уровня сАМР, подавлением активности РКА и дигидропиридиновых рецепторов Т-трубочек волокон [69] либо – митохондриального Ca²⁺-унипортера [20]. При действии ЭК на мышечные CB1-рецепторы возможен запуск и PI3-РКВ/Akt-киназного, и Raf-MEK1/2-ERK1/2-киназного путей [72, 73]. Конечной мишенью MAP-киназных каскадов может быть транскрипция генов ряда мышечных белков, в частности, миостатина и интерлейкина 6 [74]. Кроме того, считается, что при активации мышечных CB1-рецепторов именно за счёт этих путей подавляется инсулин-опосредованный захват глюкозы мышечными волокнами и активация в миоплазме фермента РКВ/Akt [75]. Тестирование эффектов агонистов и антагонистов CB1-рецепторов привело к широко распространённому в литературе заключению о способности ЭК вызывать инсулинорезистентность мышечных волокон и негативно влиять на функциональный и метаболический статус мышц [13, 75–77]. Однако подобные проявления, как правило, выражены в случае стойко повышенного уровня ЭК в крови, т.е. при системной гипер-

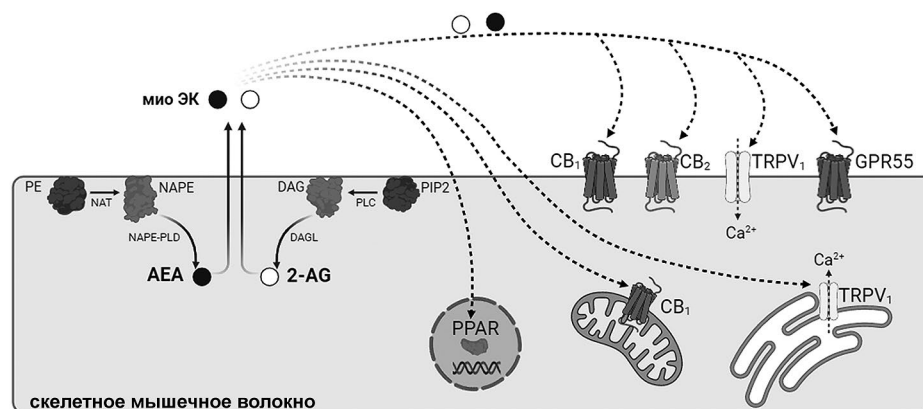


Рис. 3. Схема образования и действия миоЭК в скелетных мышечных волокнах. АЭА образуется из фосфатидилэтаноламинов (PE) мембраны с помощью N-ацетилтрансферазы (NAT), и далее – из N-ацил-фосфатидилэтаноламина (NAPE) с помощью NAPE-фосфолипазы D (NAPE-PLD). 2-АГ образуется из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) мембраны с помощью фосфолипазы C (PLC) и далее – из диацилглицерина (DAG) с помощью диацилглицеринлипазы (DAGL). CB1 и CB2 – каннабиноидные рецепторы 1- и 2-типа; TRPV1 – каналы транзитного рецепторного потенциала ванилоидного типа 1; GPR55 – орфанные рецепторы 55-типа, сопряжённые с G-белком; PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (по материалам статьи Ge et al. [15], с изменениями)

активности ЭК-системы, а также при повышенной экспрессии СВ-рецепторов в самих мышцах, которая имеет место, например, при ожирении и других патологиях, сопровождающихся повышением липидного статуса, в частности, при саркопении [16], дексаметазоновой дистрофии [78], мышечном синдроме Дюшенна [22, 70]. В таких случаях действительно наблюдается ослабление мышечной активности, которая, хотя бы в некоторой степени, опосредуется именно избыточным уровнем миоЭК.

Следует отметить, однако, что инсулинорезистентность и подавление захвата глюкозы, наиболее выраженные при гипертонусе ЭК и липидемии органов и тканей, а также избыточной экспрессии СВ-рецепторов, наблюдаются не только в скелетной мускулатуре, но и в других инсулинозависимых органах (печени, жировой ткани) [65, 77]. Таким образом, влияния системных ЭК не только на мышечные [74], но и на СВ-рецепторы других инсулинозависимых органов, видимо, направлены в первую очередь на регулировку баланса системного энергообмена в целом организме, а не на избирательное подавление энергетической и сократительной активности мышц в нормальных условиях [13, 65, 79].

Важно подчеркнуть, что распространённое мнение об основном назначении мышечных СВ1-рецепторов в развитии инсулинорезистентности, подавлении энергообмена и активности мышц не отражает всех возможных проявлений их регуляторной активности.

Были выявлены и не укладывающиеся в общую концепцию о негативном влиянии ЭК-системы на скелетную мускулатуру эффекты, когда либо активация, либо блокада мышечных СВ-рецепторов

вызывала как подавление, так и стимулирование метаболизма глюкозы и функционального статуса мышц в зависимости от условий выбранных экспериментальных моделей, т.е. в зависимости от концентрации, качества, условий и времени инкубации разнообразных агонистов и антагонистов СВ1 [22]. Избирательный генетический нокаун мышечных СВ1-рецепторов впервые показал, что наличие этого пула в мускулатуре необходимо для поддержания нормального структурно-функционального статуса мышечных волокон (захвата глюкозы, микроструктуры митохондрий и сокращений) в условиях их активации эндогенными ЭК *in vivo* [20]. Ещё одним примером проявления позитивных сдвигов в сократительной активности и в мышечном метаболизме при действии ЭК является вызванная ими активация Ca²⁺-проводящих каналов TRPV1-типа, описанных в составе плазматических мембран и саркоплазматического ретикула (СПР) скелетных мышц (рис. 3) [80]. Отмечается, что в определённой дозе АЭА может улучшать поглощение глюкозы мышцами и активировать некоторые ключевые молекулы митохондриального биогенеза и сигнальные каскады, запускаемые инсулином [13, 81]. Возможность дуальных (стимулирующих либо тормозных) дозозависимых эффектов АЭА в регуляции метаболических и митохондриальных процессов описана недавно у миоцитов линии C2C12 при действии АЭА параллельно на СВ1-рецепторы и на каналы TRPV1 [56].

Среди мишеней ЭК в мышечных волокнах чрезвычайно важную роль играет пул встроенных в наружную мембрану митохондрий СВ1-рецепторов (рис. 3), плотность которых может превышать пул СВ1 наружной плазматической

мембраны [82, 83]. Действие ЭК и синтетических или растительных агонистов, достигающее митохондриальных CB1-рецепторов, может приводить к подавлению активности митохондриальных дегидрогеназ, цикла Кребса и энергообмена мышечных волокон [61, 62, 84]. Вместе с тем недавно установлено, что активация мышечных CB1-рецепторов эндогенными ЭК *in vivo* направлена на поддержание нормальной микроструктуры и ферментативной активности митохондрий [20].

Известно, что не только CB1, но и CB2-рецепторы могут, хотя и в меньшей степени, участвовать в регуляции метаболических процессов в мышцах [65]. В частности, показана их роль в стимулировании метаболизма глюкозы, а также в регуляции активности электрон-транспортной цепи митохондрий и синтезе АТФ у миоцитов линии C2C12 [85], стимулировании регенерации волокон [65] и в предотвращении дегенерации миотрубок при канцерогенной мышечной кахексии [86].

Сложность оценки последствий активации и функциональной роли мышечных СВ-рецепторов затруднена ещё и возможностью их гетерорецепторного взаимодействия с другими метаболитными рецепторами, которые, образуя олигомерные комплексы с СВ-рецепторами, могут при совместной активации соответствующими лигандами модифицировать эффекты CB1-рецепторов. Несмотря на ограниченность данных, уже показана возможность взаимодействия мышечных CB1-рецепторов с аденозиновыми рецепторами A_{2A}- и A_{2B}-подтипов и β2-адренорецепторами в регуляции метаболических процессов мышцы [65], а также с мускариновыми холинорецепторами в регуляции активности моторных синапсов [64].

Наряду с «классическими» рецепторами (CB1 и CB2), в мышцах обнаружены также и «неклассические» рецепторы ЭК, такие как GPR18 [87] и GPR55 [62, 65], активность которых пока значительно менее изучена. GPR18 экспрессируются миообластами во время дифференцировки, они могут участвовать в слиянии миобластов, а также способствовать регенерации мышц при активации своими эндогенными агонистами, например, N-арахидоноилглицином [87]. GPR55, на которые могут действовать в качестве лигандов не только АЭА и 2-АГ, но и лизофосфатидилинозитол и арахидоноилдофамин, также принимают участие в регуляции метаболических процессов мышцы (в частности, в регуляции инсулиночувствительности мышечных волокон) [62].

Наконец, в мышцах описаны PPAR, являющиеся ядерными рецепторами, функционирующими как транскрипционные факторы. Эндогенными лигандами PPAR являются свободные жирные кислоты, эйкозаноиды, ЭК и родственные им

соединения [88]. В мышцах экспрессируются все три известные изоформы PPAR (PPARα, PPARβ/δ, PPARγ). При этом PPARα и PPARβ/δ играют главную роль в регуляции липидного обмена, а PPARγ способствуют инсулин-зависимому транспорту глюкозы [89]. При активации эндогенными лигандами, в том числе ЭК (рис. 3), PPAR стимулируют экспрессию генов, регулирующих энергетический обмен, метаболизм липидов и липопротеинов, а также генов, отвечающих за пролиферацию и воспаление [90].

Наряду с PPAR, недавно выявлены ещё и ядерные (нуклеарные) рецепторы NR4-типа мышечных волокон, активируемые действием одного из синтетических аналогов ЭК – арахидонил-2'-хлорэтиламида (ACEA). Считается, что ген NR4-рецептора при активации со стороны ACEA может быть вовлечён в экспрессию различных митогенных и воспалительных факторов, а также факторов, регулирующих мышечный метаболизм [55].

Следует подчеркнуть, что современный список потенциальных мишеней миоЭК на уровне скелетной мускулатуры всё ещё неполон и постоянно расширяется. Сегодня он уже включает, помимо приведённых выше, Na⁺-каналы, β-аррестины, рецепторы клеток-сателлитов и другие пока малоизученные мишени, более подробно рассмотренные в недавнем обзоре Dalle et al. [65].

Исходя из представленных данных о многочисленных потенциальных мишенях миоЭК, очевидно, что спектр опосредуемых ими регуляторных влияний на мышечные волокна может быть чрезвычайно широким, охватывающим метаболические, функциональные и геномные процессы. При этом становится понятным, что в зависимости от условий активации тех или иных мишеней со стороны различных эндогенных ЭК и их аналогов, а также от состояния мускулатуры и всего организма в целом могут иметь место проявления как тормозных, так и потенцирующих воздействий со стороны ЭК. В результате адекватная оценка регуляторной роли миоЭК в скелетной мускулатуре ещё не завершена и требует дальнейшей детализации, учёта всей системы мишеней ЭК и выявления условий их избирательной активации.

РЕГУЛЯЦИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ С УЧАСТИЕМ СВ-РЕЦЕПТОРОВ И ЭНДОКАННАБИНОИДОВ

При рассмотрении спектра воздействий ЭК на мускулатуру едва ли не главным является их влияние на сократительную активность. В числе первых наблюдений за последствиями употребления марихуаны и фитоканнабиноидов

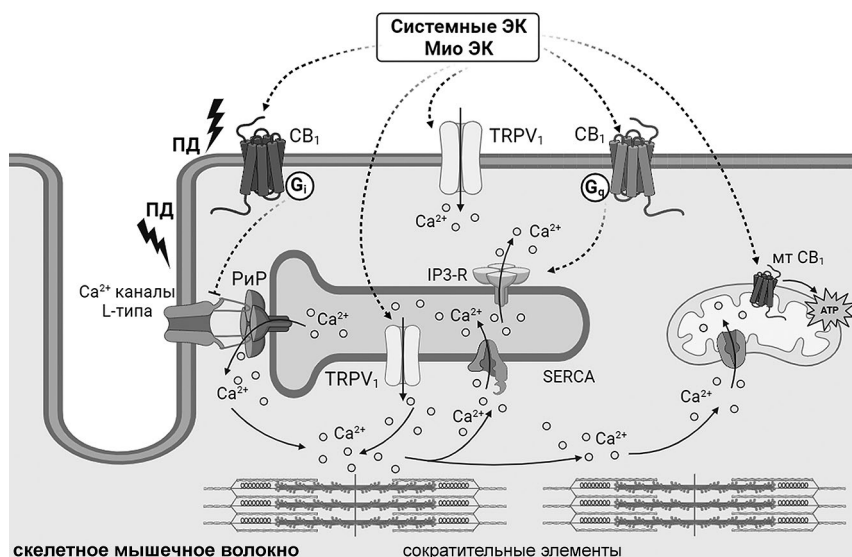


Рис. 4. Действие миеоЭК на электрохимическое сопряжение, гомеостаз Ca^{2+} и мышечное сокращение с участием таких мишеней, как Ca^{2+} -каналы L-типа (они же – дигидропиридиновые рецепторы), мембранные и митохондриальные CB1-рецепторы, Ca^{2+} -унипортер митохондрий, TRPV1 (по материалам статей Singlár et al. [20] и Oláh et al. [69], с изменениями). ПД – потенциал действия; мтCB1 – митохондриальные CB1-рецепторы; Рир – риаинодиновые рецепторы; IP3-R – рецепторы инозитол-1,4,5-трифосфата; SERCA – Ca^{2+} -АТФ-аза саркоплазматического ретикула

либо системного действия синтетических экзогенных эндоканнабиноидов на организм отмечался, наряду с психотропными эффектами, синдром мышечной релаксации [91] или мышечной утомляемости [92]. В ранних работах активация CB1-рецепторов при системном введении синтетических каннабиноидов также снижала локомоторную активность мышей, а введение блокаторов CB1 усиливала эту активность [93]. Однако оставалось неясным, является ли развивающаяся мышечная слабость при системном подъеме уровня ЭК следствием их прямого действия на мышцы и их CB-рецепторы или опосредована изменениями нейрогенного контроля произвольных сокращений под действием ЭК и нейрональных CB-рецепторов. Кроме того, в свете открытия активности миеоЭК возникал вопрос, может ли и как меняться сократительная активность мускулатуры при локальном выбросе и действии ЭК на мышцы по сравнению с тоническим системным действием ЭК в целом организме.

Исследования прямого действия синтетических каннабиноидов, в том числе WIN 55,212-2 (WIN), на сокращение мышц лягушки показали, что каннабиноиды подавляют контрактуру, вызванную кофеином, и процессы электрохимического сопряжения мышц, ограничивая количество Ca^{2+} , высвобождаемого из СПР при сокращении [66].

Анализ прямого действия экзогенных ЭК в миотрубках (в культуре C2C12) и изолированных зрелых мышцах (*m. soleus* и *m. extensor digitorum longus* (*m. EDL*)) не обнаружил изменений оди-

ночных либо тетанических сокращений мышечных волокон, а также величин краткосрочных подъёмов уровня внутриклеточного Ca^{2+} при его выбросе из СПР в ответ на действие IP3. Однако прямая активация CB1-рецепторов экзогенными агонистами ускоряла развитие утомления волокон в ответ на длительную тетаническую стимуляцию, снижала общий уровень внутриклеточного Ca^{2+} и эффективность электрохимического сопряжения (ЭМС) на фоне утомления [69]. Эти тормозные эффекты ЭК предотвращались пертусис-токсином, нарушающим сигнализацию через G-белки, но сохранялись при блокаде риаинодиновых рецепторов. Поэтому авторы предполагают, что в качестве конечной мишени, чувствительной к снижению уровня cAMP и активности РКА при активации CB1, могут быть дигидропиридиновые рецепторы (DHPR) Т-трубочек мышечных волокон. Однако в других работах была показана возможность и не связанного с CB-рецепторами прямого действия каннабиноидов на DHPR Т-трубочек скелетных мышц, также приводящего к ослаблению процессов ЭМС в мышечных волокнах (рис. 4) [94].

У мышей с генерализованным нокаутом генов CB-рецепторов не изменялась сила сократительных ответов мышц на одиночные стимулы, но возрастала устойчивость к утомлению, наблюдался краткосрочный подъём уровня Ca^{2+} в миоплазме и рост эффективности ЭМС волокон при генерации сокращений. Эти данные, по мнению авторов, свидетельствуют о наличии в обычных условиях негативных конститутивных влияний ЭК,

циркулирующих в организме, на мышечные СВ, заключающихся в ограничении сократительной и метаболической активности мышц [69]. На первый взгляд это отчасти совпадает с данными о негативных влияниях экзогенных ЭК и синтетических агонистов СВ-рецепторов на изолированные мышцы, выражавшихся в ограничении эффективности ЭМС при сокращении, усилении утомляемости мышц при длительных нагрузках.

Вместе с тем недавно обнаружено, что в случае избирательного нокаута в скелетных мышцах гена *Cnr1*, кодирующего СВ1-рецепторы, и тем самым выключения пула мышечных, но не остальных СВ-рецепторов, у мышей обнаружилась противоположная картина изменений сократительной активности, процессов ЭМС и состояния митохондрий [20]. Это означает, что в нормальных условиях функционирование пула именно мышечных СВ при их активации присутствующими в организме эндогенными ЭК может быть нацелено не на ограничение, а на поддержание структурно-функционального статуса мышц. В таком случае аутокринное действие миоЭК на СВ-рецепторы может играть роль положительной обратной связи, поддерживающей мышечную активность. В пользу этого свидетельствуют и полученные нами недавно данные о стимулирующих влияниях миогенно высвобождаемых ЭК на секрецию АХ и работу моторных синапсов мыши [33].

Накопленные в последние годы данные пока не позволяют дать однозначного ответа о роли ЭК в регуляции мышечных сокращений, что ещё раз доказывает актуальность вопроса об условиях проявления тормозных либо позитивных влияний ЭК на мышцы. На данный момент можно предположить, что воздействия ЭК, ограничивающие энергообмен мышц и их функциональную

активность, отражают лишь одну из возможных сторон действия ЭК-системы, проявляющуюся в основном при дисрегуляции липидного обмена и/или при патологически высоком подъёме системного уровня ЭК. При этом в нормальных условиях влияния эндогенных ЭК, с учётом аутокринной активности миоЭК, могут быть направлены на поддержание сократительной активности, метаболического и структурно-функционального статуса мышц.

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ МОТОРНЫХ СИНАПСОВ С УЧАСТИЕМ МИОЭНДОКАННАБИНОИДОВ

В синапсах ЦНС подробно описана специфика активности ЭК (АЭА и 2-АГ) в виде их узконаправленного ретроградного действия на СВ-рецепторы терминалей для торможения секреции медиаторов [1, 95]. Вопрос о наличии аналогичной тормозной (либо другой) активности ЭК в периферических моторных синапсах скелетных мышц мало изучен, хотя и привлекает в последнее время растущее внимание [15, 38], в особенности в связи с обнаружением специального пула миоЭК [15, 33, 38, 96, 97].

Первые исследования эффектов экзогенных каннабиноидов в моторных синапсах разных групп животных дали противоречивые результаты: наряду с тормозными, были выявлены и неканонические потенцирующие воздействия на амплитуду и частоту МПКП, квантовый состав потенциалов концевых пластинок (ПКП) [64, 98–102]. Так, при действии экзогенного агониста СВ-рецепторов WIN (20 мкМ) в синапсах диафрагмы мыши обнаружен значительный,

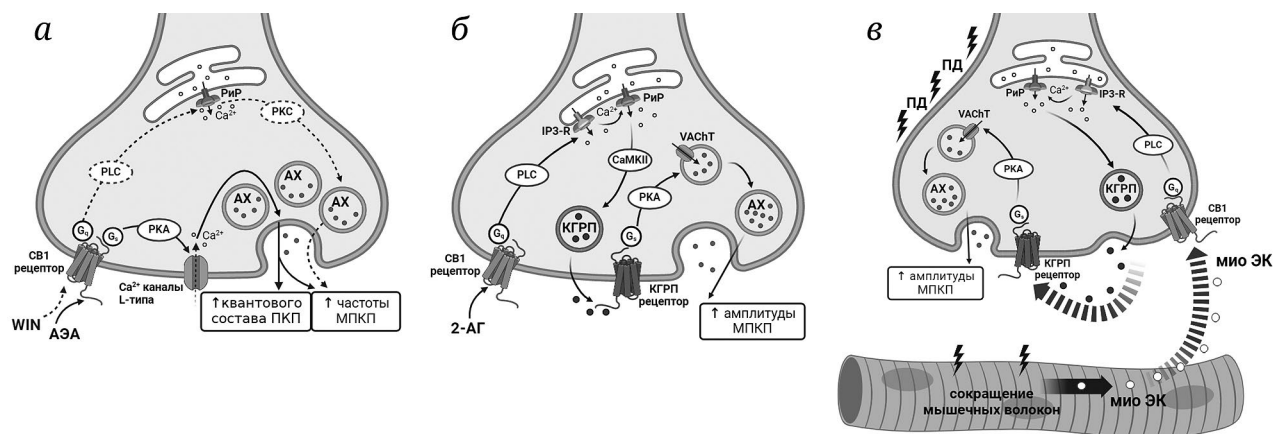


Рис. 5. Суммарная схема пресинаптических эффектов экзогенных АЭА и WIN (а), 2-АГ (б) и миогенных ЭК (в), облегчающих квантовую секрецию АХ в терминалах моторных синапсов (подробнее см. текст обзора). АХ – ацетилхолин; КГРП – кальцитонин-ген-родственный пептид; миоЭК – миогенные эндоканнабиноиды; ПД – потенциал действия; РнР – риадиноидные рецепторы; CaMKII – Ca²⁺/кальмодулин-зависимая киназа II; СВ1-рецепторы – каннабиноидные рецепторы 1-типа; IP3-R – рецепторы инозитол-3-фосфата; PKA – протеинкиназа А; PKC – протеинкиназа С; PLC – фосфолипаза С; VACHT – везикулярный транспортёр ацетилхолина

более чем на 50%, прирост частоты МПКП, который зависит от активности пресинаптических СВ1-рецепторов, фосфолипазы С, протеинкиназы С и выброса депонированного Ca^{2+} из рианодин-чувствительных Ca^{2+} -депо [97]. Также было обнаружено неканоническое пресинаптическое действие экзогенного АЭА (30 мкМ) в синапсах диафрагмы мыши, которое выражается в увеличении частоты спонтанной секреции АХ и росте квантового состава ПКП. Причём эти эффекты экзогенного АЭА реализуются, по-видимому, с участием пресинаптических Ca^{2+} -каналов L-типа, так как предотвращаются блокадой Ca^{2+} -каналов при помощи нитрендипина (рис. 5, а) [96, 103].

Ещё более неожиданной оказалась обнаруженная нами недавно способность экзогенного 2-АГ, действуя на пресинаптические СВ1-рецепторы, стимулировать рост размеров квантов АХ и тем самым потенцировать нервно-мышечную передачу [33, 96, 103]. Способность ряда модуляторов стимулировать накачку медиатора в везикулы и увеличивать размеры одиночных квантов медиатора – явление, хорошо известное как в синапсах ЦНС [104, 105], так и в периферических синапсах [106–108], но не с участием ЭК. В периферических моторных синапсах такое потенцирование размеров квантов АХ описано в случае пресинаптического действия BDNF [109], высвобождаемого из мышц при их активности, а также при действии кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП; он же CGRP – calcitonin gene-related peptide), секретлируемого из электронно-плотных везикул (ЭПВ) моторных терминалей [110, 111]. Проведённые нами исследования показали, что эффекты 2-АГ, по-видимому, опосредованы действием КГРП в синапсах, так как они полностью предотвращаются блокадой рецепторов КГРП, а также блокадой СаМКП и РиР, активность которых является необходимым условием выброса КГРП из ЭПВ моторных терминалей [33, 110, 111]. Таким образом, можно предполагать, что активация пресинаптических СВ1-рецепторов со стороны экзогенного 2-АГ запускает механизм экзоцитоза ЭПВ и выброса эндогенного КГРП из терминалей в синаптическую щель. В свою очередь, последующее действие КГРП в синапсах заключается в активации пресинаптических КГРП-рецепторов и стимулировании РКА-зависимой накачки АХ в везикулы, что приводит к росту размеров квантов АХ (рис. 5, б) [33].

Важно подчеркнуть, что аналогичной активностью могут, по-видимому, обладать и миоЭК. В пользу этого свидетельствуют данные, полученные при тетанической стимуляции двигательного нерва (*n. peroneus*), приводящей к интенсивным сокращениям мышцы длинного разгибателя пальцев (*m. EDL*) в изолированном нервно-мышечном

препарате [33]. Нашей группой было показано, что сразу вслед за высокочастотной залповой активностью синапсов и мышцы наблюдается значительный (на 25–30%) рост амплитуды МПКП, который зависит не только от пресинаптических КГРП-рецепторов, но требует также обязательной активации СВ1-рецепторов. При генерации серии потенциалов действия (ПД) в ходе ритмической активности синапсов и мышечных сокращениях происходит выброс миогенных ЭК, которые, действуя на терминали, запускают выброс КГРП (рис. 5, в). Этот пептид, в свою очередь, действуя аутокринно на пресинаптические КГРП-рецепторы, запускает каскад, приводящий к стимуляции накачки АХ в везикулы, увеличению размеров квантов АХ и тем самым амплитуды МПКП в синапсах [33].

Примечательно, что даже в покоящейся мышце на фоне продолжительной (2–4 часа) аппликации ингибитора деградации АЭА (URB597) удалось достичь накопления пула эндогенных мышечных ЭК и их ретроградного пресинаптического действия, вызывающего рост амплитуды МПКП, который предотвращался блокадой СВ1-рецепторов и везамиколом (блокатором накачки АХ в везикулы) [33].

Таким образом, в отличие от центральных синапсов, где ЭК, действуя на пресинаптические терминали, ретроградно тормозят передачу и секрецию медиаторов, в периферических моторных синапсах в настоящее время выявлена неканоническая регуляторная активность АЭА и 2-АГ, заключающаяся в увеличении числа высвобождаемых квантов медиатора и росте размера одиночных квантов АХ соответственно. Важно, что подобные неканонические потенцирующие эффекты наблюдаются не только при экзогенном действии АЭА и 2-АГ, но и при действии эндогенных ЭК, либо высвобождающихся из скелетных мышц в ходе сокращений, либо накапливающихся в синаптической щели в покое при предварительном ингибировании ферментов деградации ЭК. То есть, наряду с установленной недавно ролью мышечных СВ-рецепторов в поддержании структурно-функционального статуса мышц, также имеют место влияния миоЭК на СВ-рецепторы моторных синапсов, направленные на усиление синаптической передачи и, следовательно, поддержание двигательной активности мускулатуры.

ВКЛАД МИОЭНДОКАННАБИНОИДОВ В АУТО-, ПАРАКРИННУЮ И СИСТЕМНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОКАННАБИНОИДОВ

Исследования ЭК с момента их открытия в 90 гг. XX столетия остаются в числе самых ак-

туальных направлений современной физиологии и фармакологии [21, 23, 65, 112]. Это связано с множеством биологически важных функций и состояний, которые регулируются ЭК. Если первоначально основные эффекты фито- и системных эндоканнабиноидов (катаlepsия, гипоалгезия, гипотермия, снижение локомоторной активности и др.) связывали с избирательной активностью СВ-рецепторов в определённых типах синапсов ЦНС [113], то открытие периферических источников ЭК, таких как жировая ткань [114], печень [115], скелетная мускулатура [74] и другие, также высвобождающих ЭК и имеющих СВ-рецепторы и другие мишени ЭК, привели к необходимости учёта периферических систем как источников и участников активности ЭК в организме [2, 11]. В частности, стала очевидной возможность высвобождения миоЭК и их региональных ауто/паракринных влияний на уровне мышц [19, 49] и их синапсов [15, 33, 38], которые могут иметь свою специфику.

Вследствие гидрофобной природы ЭК их образование и накопление вблизи мембран может сопровождаться их трансмембранным транспортом в среду путём пассивной диффузии по градиенту концентрации [116]. Доказано также участие белков теплового шока и белков, связывающих жирные кислоты (FABP) во внутриклеточном и/или трансмембранном транспорте ЭК [43]. В кровяном русле ЭК могут эффективно связываться с альбуминами для дальнейшего транспорта и системного действия [117].

Согласно современным данным, циркулирующие ЭК могут поступать в кровоток из многих органов и тканей, включая мозг, мышцы, жировую ткань, эпителий кишечника, клетки крови и другие органы [11]. В норме суточные колебания ЭК в плазме составляют 1–5 нМ для АЭА и 10–500 нМ для 2-АГ [11]. При этом системный уровень ЭК в крови демонстрирует колебания и в покое, и особенно при определённых функциональных состояниях организма: стрессе, физических нагрузках, избыточном питании, а также при воспалении, ожирении, определённых патологических состояниях [11, 65]. Предполагается, что одной из причин суточных колебаний системного уровня ЭК может быть, в частности, их высокая липофильность, позволяющая им беспрепятственно покидать клетки при накоплении в цитоплазме и изменении баланса внутри- и внеклеточного содержания ЭК в периферических органах и тканях. В таком случае суточные колебания ЭК являются лишь косвенным маркером регионально меняющегося тканевого баланса ЭК и их местной активности в периферических органах [11].

Однако при определённых условиях и состояниях организма рост ЭК в кровотоке может нести

специальную функциональную и регуляторную нагрузку, являясь важным фактором адаптации организма к изменяющимся условиям его функционирования. В частности, считается, что после физической тренировки именно возрастающий уровень ЭК может участвовать в системном регулировании баланса и потребления энергии, избирательно влияя на инсулинорезистентность и транспорт глюкозы в определённых органах и тканях [118].

В последнее время хорошо известно состояние «эйфории бегуна» и сопутствующие ему анальгезия и ряд других важных признаков (лёгкий седативный, антидепрессантный, анксиолитический и другие эффекты), наблюдаемых, как правило, сразу после бега, принято связывать с подъёмом уровня ЭК в крови, а не эндорфинов, как считалось ранее [19, 32, 49, 119]. Действительно, растёт число свидетельств того, что при умеренных физических нагрузках у животных и человека может наблюдаться значительный подъём уровня АЭА и реже – 2-АГ [12], а также иногда и других ЭК в крови [19, 26, 53]. В связи с этим целенаправленно ведутся поиски условий, при которых наблюдается связь между физическими упражнениями и ростом ЭК, поскольку это может стать инструментом для коррекции ряда состояний организма, включая неврологические заболевания (рис. 6) [24, 26]. Повышенный интерес к предполагаемой взаимосвязи физических упражнений с ростом ЭК в крови и возможности их использования на практике понятен. Физические упражнения считаются ценным нефармакологическим методом лечения, который даёт немедленный эффект, доступный экономически, и имеющий при этом множество преимуществ для здоровья. Если одним из следствий физической нагрузки является повышение уровня эндогенных каннабиноидов в крови, то этот феномен естественного нетоксичного роста ЭК в крови можно было бы использовать для снижения стресса, беспокойства, улучшения самочувствия [26] и даже, как считают, для возможного усиления когнитивных функций мозга [53, 120]. Однако механизмы возможной взаимосвязи этих явлений остаются малоизученными. Важно понять, во-первых, при каких именно режимах физических нагрузок и состояниях организма растёт уровень ЭК в крови, во-вторых, является ли в этих случаях подъём системного уровня ЭК результатом преимущественного выброса именно миоЭК вследствие их усиленного синтеза и высвобождения при мышечных нагрузках, и в-третьих, каковы конкретные мишени этой активности миогенных ЭК на уровне ЦНС и периферии.

Анализ состояния ЭК-системы в кровотоке и в скелетных мышцах у разных групп испытуемых

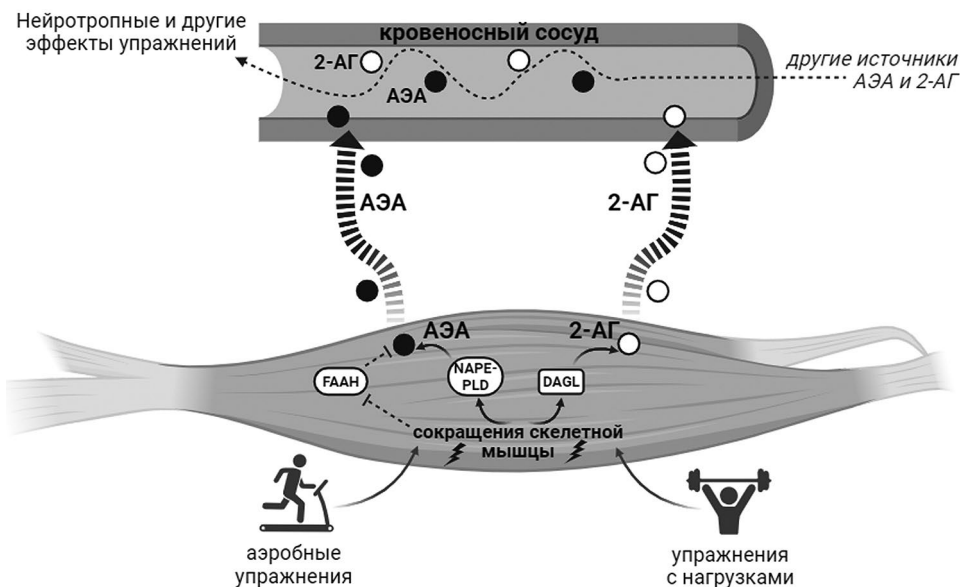


Рис. 6. Схема дифференцированных сдвигов в балансе активности ферментов синтеза/деградации миоЭК (DAGL – диацилглицеринлипаза; NAPE-PLD – N-ацилфосфатидилэтаноламин-специфическая фосфолипаза D; FAAH – гидролаза амидов жирных кислот) в мышцах при определённых режимах их физической нагрузки, что приводит к повышенному выбросу миогенных АЭА и/или 2-АГ (по материалам статьи Schönke et al. [19], с изменениями); ← – активирующее влияние; ⊥ – тормозящее влияние

(здоровых или с патологиями) показывает, что краткосрочные аэробные упражнения (а также тренировки с нагрузкой) действительно повышают уровень ЭК [19, 121]. Из сводного метаанализа транскриптомной активности генов СВ-рецепторов, ферментов синтеза и деградации ЭК следует, что в ответ на краткосрочную аэробную нагрузку и другие виды тренировок не происходит существенного изменения уровня экспрессии генов СВ-рецепторов в мышцах подопытных участников. При этом экспрессия ферментов синтеза 2-АГ (DAGL) подавляется, а экспрессия ферментов синтеза АЭА (NAPE-PLD) – возрастает (рис. 6). В то же время в большинстве других исследований показано, что уровень экспрессии ферментов расщепления АЭА (FAAH1) в мышцах подавляется как при краткосрочных, так и при хронических (долговременных) режимах интенсивных мышечных нагрузок. В условиях хронических нагрузок обнаруживается также повышенная активность NAPE-PLD, а значит, видимо, растёт и уровень синтеза АЭА в мышце [13, 122]. Установлено, что у испытуемых уровень ЭК в плазме существенно возрастает вслед за значительной аэробной нагрузкой, но восстанавливается до первоначальных значений в течение 1 часа после упражнений [123]. Это, по мнению авторов, свидетельствует об адаптивных изменениях уровня миоЭК в ответ на физические нагрузки и возможном участии миоЭК (АЭА, 2-АГ и др.) в подъёме системного уровня ЭК во время мышечных нагрузок [19, 122]. Однако накопленные экспериментальные данные и заключения

ряда обзоров о вкладе пула миоЭК в повышение системного уровня ЭК при физических нагрузках [11, 24, 26, 122] пока неоднозначно подтверждены данными других проводимых в настоящее время исследований [124]. Это связано в основном со сложностью создания единообразных условий для анализа мышечного и системного уровней ЭК при различных режимах мышечных нагрузок у индивидуумов разных групп.

В настоящее время накоплено большое количество экспериментального материала, рассматриваемого в ряде обзоров, посвящённых связи физических нагрузок с подъёмом уровня ЭК и сопутствующими эффектами [11, 26, 122]. При этом на сегодняшний момент наиболее интригующим остаётся вопрос о способности пула миоЭК, высвобождаемого при физических нагрузках, вносить существенный вклад в подъём системного уровня ЭК и тем самым участвовать в регуляции последующих функциональных сдвигов организма на центральном и периферическом уровнях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературы позволяет представить скелетную мускулатуру как орган, обладающий малоизвестной до сих пор функцией: синтеза, деградации и высвобождения самостоятельного пула миоЭК, имеющего мишени на уровне самих мышц, их синапсов, а также на уровне целого организма (табл. 2).

Таблица 2. Примеры регуляторных влияний миогенных ЭК на разных системных уровнях

Скелетные мышцы	регуляция: инсулин-чувствительности; энергообмена; Ca ²⁺ -гомеостаза; структуры и функций митохондрий; сокращения и утомляемости; экспрессии генов
Моторные синапсы	стимуляция: вызванного выброса медиатора; размера квантов медиатора; частоты спонтанной секреции медиатора
Системные эффекты	участие в: эйфории бегуна; анальгезии; антистрессе

Сегодня наиболее подробно описан спектр местных регуляторных воздействий миоЭК на мышечные волокна. МиоЭК обеспечивают контроль эмбрионального развития миоцитов, Ca²⁺-гомеостаз при ЭМС, митохондриальную, метаболическую и сократительную активность зрелых волокон, а также регулируют активность мышечного генома. Наряду с наиболее известной способностью ЭК при действии на CB1-рецепторы вызывать инсулинорезистентность, подавление транспорта глюкозы и энергообмена, а также усиливать утомляемость мышц, в обзоре суммированы факты, согласно которым активация мышечных CB1-рецепторов и других мишеней (TRPV1, GPR55) может обеспечивать и противоположно направленные, т.е. позитивные влияния миоЭК на мышечный статус. В обзоре представлены заслуживающие особого внимания данные об участии пула именно мышечных СВ-рецепторов в поддержании энергообмена, сократительной активности и устойчивости к утомлению скелетных мышц. В контексте позитивных влияний миоЭК на мускулатуру в обзоре представлены данные об уникальной, не имеющей аналогов в ЦНС регу-

ляторной активности миоЭК в нервно-мышечных синапсах, направленной на усиление секреции медиатора.

Наконец, пул миоЭК вызывает сейчас огромный интерес и в связи с его возможным участием в повышении и поддержании системного уровня ЭК в крови при умеренных физических нагрузках, что сопровождается важными для состояния здоровья испытуемых эффектами – подъёмом настроения, анальгезией, снижением стресса и др. Этот заманчивый аспект возможной системной активности миоЭК имеет особую значимость в связи с поисками алгоритмов нетоксических воздействий ЭК, направленных на улучшение самочувствия пациентов с разным родом клинических расстройств.

Данный обзор впервые обращает специальное внимание на пока малоизвестный пул миоЭК, позволяет по-новому взглянуть на мишени, механизмы действия и значимость этого пула, демонстрируют его самостоятельный и нетривиальный паттерн регуляторной активности на разных уровнях организма. Учёт и дальнейшее рассмотрение специфической активности миоЭК позволит расширить современные представления о регуляторных возможностях ЭК и о перспективах их использования в клинической и ординарной практике.

Вклад авторов. О.П. Балезина – концепция и написание текста, П.О. Богачева – создание рисунков и написание текста, Е.О. Тарасова – написание и редактирование текста.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-25-00065).

Благодарности. Благодарим Гайдукова Александра Евгеньевича за ценные замечания и обсуждение концепции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., and Watanabe, M. (2009) Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission, *Physiol. Rev.*, **89**, 309-380, <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008>.
2. Zou, S., and Kumar, U. (2018) Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 833, <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>.
3. Howlett, A. C. (2002) The cannabinoid receptors, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **68-69**, 619-631, [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00060-6](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00060-6).
4. O'Keefe, L., Simcocks, A. C., Hryciw, D. H., Mathai, M. L., and McAinch, A. J. (2014) The cannabinoid receptor 1 and its role in influencing peripheral metabolism, *Diabetes Obes. Metab.*, **16**, 294-304, <https://doi.org/10.1111/dom.12144>.

5. Schmidt, A., Brune, K., and Hinz, B. (2006) Determination of the endocannabinoid anandamide in human plasma by high-performance liquid chromatography, *Biomed. Chromatogr.*, **20**, 336-342, <https://doi.org/10.1002/bmc.568>.
6. Abdulnour, J., Yasari, S., Rabasa-Lhoret, R., Faraj, May., Petrosino, S., Piscitelli, F., Prud'homme, D., and Di Marzo, V. (2014) Circulating endocannabinoids in insulin sensitive vs. insulin resistant obese postmenopausal women. A MONET group study, *Obesity*, **22**, 211-216, <https://doi.org/10.1002/oby.20498>.
7. Blüher, M., Engeli, S., Klöting, N., Berndt, J., Fasshauer, M., Bátkai, S., Pacher, P., Schön, M. R., Jordan J., and Stumvoll, M. (2006) Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity, *Diabetes*, **55**, 3053-3060, <https://doi.org/10.2337/db06-0812>.
8. Bowles, N. P., Karatsoreos, I. N., Li, X., Vemuri, V. K., Wood, J.-A., Li, Z., Tamashiro, K. L. K., Schwartz, G. J., Makriyannis, A. M., Kunos, G., Hillard, C. J., McEwen, B. S., and Hill, M. N. (2015) A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 285-290, <https://doi.org/10.1073/pnas.1421420112>.
9. Gatta-Cherifi, B., Matias, I., Vallée, M., Tabarin, A., Marsicano, G., Piazza, P. V., and Cota, D. (2012) Simultaneous postprandial deregulation of the orexigenic endocannabinoid anandamide and the anorexigenic peptide YY in obesity, *Int. J. Obes.*, **36**, 880-885, <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.165>.
10. Pastor, A., Fernández-Aranda, F., Fitó, M., Jiménez-Murcia, S., Botella, C., Fernández-Real, J. M., Frühbeck, G., Tinahones, F. J., Fagundo, A. B., Rodriguez, J., Agüera, Z., Langohr, K., Casanueva, F. F., and de la Torre, R. (2016) A lower olfactory capacity is related to higher circulating concentrations of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol and higher body mass index in women, *PLoS One*, **11**, e0148734, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148734>.
11. Hillard, C. J. (2018) Circulating endocannabinoids: from whence do they come and where are they going? *Neuropsychopharmacology*, **43**, 155-172, <https://doi.org/10.1038/npp.2017.130>.
12. Koltyn, K. F., Brellenthin, A. G., Cook, D. B., Sehgal, N., and Hillard, C. (2014) Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia, *J. Pain*, **15**, 1294-1304, <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.006>.
13. Heyman, E., Gamelin, F.-X., Aucouturier, J., and Di Marzo, V. (2012) The role of the endocannabinoid system in skeletal muscle and metabolic adaptations to exercise: potential implications for the treatment of obesity, *Obes. Rev.*, **13**, 1110-1124, <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01026.x>.
14. Severinsen, M. C. K., and Pedersen, B. K. (2020) Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines, *Endocr. Rev.*, **41**, 594-609, <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>.
15. Ge, D., Odierna, G. L., and Phillips, W. D. (2020) Influence of cannabinoids upon nerve-evoked skeletal muscle contraction, *Neurosci. Lett.*, **725**, 134900, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134900>.
16. Le Bacquer, O., Salles, J., Piscitelli, F., Sanchez, P., Martin, V., Montaurier, C., Di Marzo, V., and Walrand, S. (2022) Alterations of the endocannabinoid system and circulating and peripheral tissue levels of endocannabinoids in sarcopenic rats, *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, **13**, 662-676, <https://doi.org/10.1002/jcsm.12855>.
17. Cuvuoto, P., McAinch, A. J., Hatzinikolas, G., Janovská, A., Game, P., and Wittert, G. A. (2007) The expression of receptors for endocannabinoids in human and rodent skeletal muscle, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **364**, 105-110, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.09.099>.
18. Crespillo, A., Suárez, J., Bermúdez-Silva, F. J., Rivera, P., Vida, M., Alonso, M., Palomino, A., Lucena, M. A., Serano, A., Pérez-Martín, M., Macias, M., Fernández-Llébrez, P., and Rodríguez de Fonseca, F. (2011) Expression of the cannabinoid system in muscle: effects of a high-fat diet and CB1 receptor blockade, *Biochem. J.*, **433**, 175-185, <https://doi.org/10.1042/BJ20100751>.
19. Schönke, M., Martinez-Tellez, B., and Rensen, P. C. (2020) Role of the endocannabinoid system in the regulation of the skeletal muscle response to exercise, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **52**, 52-60, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.05.003>.
20. Singlár, Z., Ganbat, N., Szentesi, P., Osgonsandag, N., Szabó, L., Telek, A., Fodor, J., Dienes, B., Gönczi, M., Csernoch, L., and Sztrettye, M. (2022) Genetic manipulation of CB1 cannabinoid receptors reveals a role in maintaining proper skeletal muscle morphology and function in mice, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 15653, <https://doi.org/10.3390/ijms232415653>.
21. Iannotti, F. A. (2023) Cannabinoids, endocannabinoids, and synthetic cannabimimetic molecules in neuromuscular disorders, *Int. J. Mol. Sci.*, **25**, 238, <https://doi.org/10.3390/ijms25010238>.
22. Iannotti, F. A., Pagano, E., Moriello, A. S., Alvino, F. G., Sorrentino, N. C., D'Orsi, L., Gazzerri, E., Capasso, R., De Leonibus, E., De Petrocellis, L., and Di Marzo, V. (2019) Effects of non-euphoric plant cannabinoids on muscle quality and performance of dystrophic mdx mice, *Br. J. Pharmacol.*, **176**, 1568-1584, <https://doi.org/10.1111/bph.14460>.
23. Cristino, L., Bisogno, T., and Di Marzo, V. (2020) Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders, *Nat. Rev. Neurol.*, **16**, 9-29, <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>.

24. Charytoniuk, T., Zywno, H., Berk, K., Bzdega, W., Kolakowski, A., Chabowski, A., and Konstantynowicz-Nowicka, K. (2022) The endocannabinoid system and physical activity – a robust duo in the novel therapeutic approach against metabolic disorders, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 3083, <https://doi.org/10.3390/ijms23063083>.
25. Maccarrone, M., Bab, I., B    , T., Cabral, G. A., Dey, S. K., Di Marzo, V., Konje, J. C., Kunos, G., Mechoulam, R., Pacher, P., Sharkey, K. A., and Zimmer, A. (2015) Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC, *Trends Pharmacol. Sci.*, **36**, 277-296, <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.02.008>.
26. Matei, D., Trofin, D., Iordan, D. A., Onu, I., Condurache, I., Ionite, C., and Buculei, I. (2023) The endocannabinoid system and physical exercise, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 1989, <https://doi.org/10.3390/ijms24031989>.
27. Lu, H.-C., and Mackie, K. (2021) Review of the endocannabinoid system, *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.*, **6**, 607-615, <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>.
28. Lu, H.-C., and Mackie, K. (2016) An introduction to the endogenous cannabinoid system, *Biol. Psychiatry*, **79**, 516-525, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>.
29. Tocz  k, M., and Malinowska, B. (2018) Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy, *Life Sci.*, **204**, 20-45, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.054>.
30. Tsuboi, K., Uyama, T., Okamoto, Y., and Ueda, N. (2018) Endocannabinoids and related N-acyl ethanolamines: biological activities and metabolism, *Inflamm. Regen.*, **38**, 28, <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0086-5>.
31. Heinitz, S., Basolo, A., Piaggi, P., Piomelli, D., Von Schwartzenberg, R. J., and Krakoff, J. (2018) Peripheral endocannabinoids associated with energy expenditure in native Americans of southwestern heritage, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **103**, 1077-1087, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02257>.
32. Sparling, P. B., Giuffrida, A., Piomelli, D., Rosskopf, L., and Dietrich, A. (2003) Exercise activates the endocannabinoid system, *NeuroReport*, **14**, 2209-2211, <https://doi.org/10.1097/00001756-200312020-00015>.
33. Tarasova, E., Bogacheva, P., Chernyshev, K., and Balezina, O. (2024) Quantal size increase induced by the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol requires activation of CGRP receptors in mouse motor synapses, *Synapse*, **78**, e22281, <https://doi.org/10.1002/syn.22281>.
34. J. Alvarez-Jaimes, L., and Palmer, J. A. (2011) The role of endocannabinoids in pain modulation and the therapeutic potential of inhibiting their enzymatic degradation, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **12**, 1644-1659, <https://doi.org/10.2174/138920111798357357>.
35. Bambico, F. R., Cassano, T., Dominguez-Lopez, S., Katz, N., Walker, C. D., Piomelli, D., and Gobbi, G. (2010) Genetic deletion of fatty acid amide hydrolase alters emotional behavior and serotonergic transmission in the dorsal raphe, prefrontal cortex, and hippocampus, *Neuropsychopharmacology*, **35**, 2083-2100, <https://doi.org/10.1038/npp.2010.80>.
36. Liu, X., Chen, Y., Vickstrom, C. R., Li, Y., Viader, A., Cravatt, B. F., and Liu, Q. (2016) Coordinated regulation of endocannabinoid-mediated retrograde synaptic suppression in the cerebellum by neuronal and astrocytic monoacylglycerol lipase, *Sci. Rep.*, **6**, 35829, <https://doi.org/10.1038/srep35829>.
37. Manza, P., Yuan, K., Shokri-Kojori, E., Tomasi, D., and Volkow, N. D. (2020) Brain structural changes in cannabis dependence: association with MAGL, *Mol. Psychiatry*, **25**, 3256-3266, <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0577-z>.
38. Morsch, M., Protti, D. A., Cheng, D., Braet, F., Chung, R. S., Reddel, S. W., and Phillips, W. D. (2018) Cannabinoid-induced increase of quantal size and enhanced neuromuscular transmission, *Sci. Rep.*, **8**, 4685, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22888-4>.
39. Lee, S.-H., Ledri, M., Toth, B., Marchionni, I., Henstridge, C. M., Dudok, B., Kenesei, K., Barna, L., Szabo, S. I., Renke  z, T., Oberoi, M., Watanabe, M., Limoli, C. L., Horvai, G., Soltesz, I., and Katona, I. (2015) Multiple forms of endocannabinoid and endovanilloid signaling regulate the tonic control of GABA release, *J. Neurosci.*, **35**, 10039-10057, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4112-14.2015>.
40. Balezina, O. P., Tarasova, E. O., and Gaydukov, A. E. (2021) Noncanonical activity of endocannabinoids and their receptors in central and peripheral synapses, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 818-832, <https://doi.org/10.1134/S0006297921070038>.
41. Furuhashi, M., and Hotamisligil, G. S. (2008) Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7**, 489-503, <https://doi.org/10.1038/nrd2589>.
42. Alger, B. E. (2004) Endocannabinoids: getting the message across, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 8512-8513, <https://doi.org/10.1073/pnas.0402935101>.
43. Kaczocha, M., Rebecchi, M. J., Ralph, B. P., Teng, Y.-H. G., Berger, W. T., Galbavy, W., Elmes, M. W., Glaser, S. T., Wang, L., Rizzo, R. C., Deutsch, D. G., and Ojima, I. (2014) Inhibition of fatty acid binding proteins elevates brain anandamide levels and produces analgesia, *PLoS One*, **9**, e94200, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094200>.
44. Glaser, S. T., Jayanetti, K., Oubraim, S., Hillowe, A., Frank, E., Jong, J., Wang, L., Wang, H., Ojima, I., Haj-Dahmane, S., and Kaczocha, M. (2023) Fatty acid binding proteins are novel modulators of synaptic epoxyeicosatrienoic acid signaling in the brain, *Sci. Rep.*, **13**, 15234, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42504-4>.
45. Kaczocha, M., and Haj-Dahmane, S. (2022) Mechanisms of endocannabinoid transport in the brain, *Br. J. Pharmacol.*, **179**, 4300-4310, <https://doi.org/10.1111/bph.15469>.

46. Björklund, E., Blomqvist, A., Hedlin, J., Persson, E., and Fowler, C. J. (2014) Involvement of fatty acid amide hydrolase and fatty acid binding protein 5 in the uptake of anandamide by cell lines with different levels of fatty acid amide hydrolase expression: a pharmacological study, *PLoS One*, **9**, e103479, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103479>.
47. Fernández-Aranda, F., Sauchelli, S., Pastor, A., Gonzalez, M. L., De La Torre, R., Granero, R., Jiménez-Murcia, S., Baños, R., Botella, C., Fernández-Real, J. M., Fernández-Garcia, J. C., Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Rodriguez, R., Tinahones, F. J., Arcelus, J., Fagundo, A. B., Agüera, Z., Miró, J., and Casanueva, F. F. (2014) Moderate-vigorous physical activity across body mass index in females: moderating effect of endocannabinoids and temperament, *PLoS One*, **9**, e104534, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104534>.
48. Raichlen, D. A., Foster, A. D., Seillier, A., Giuffrida, A., and Gerdeman, G. L. (2013) Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **113**, 869-875, <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2495-5>.
49. Siebers, M., Biedermann, S. V., and Fuss, J. (2023) Do endocannabinoids cause the runner's high? Evidence and open questions, *Neuroscientist*, **29**, 352-369, <https://doi.org/10.1177/10738584211069981>.
50. Furuichi, Y., Manabe, Y., Takagi, M., Aoki, M., and Fujii, N. L. (2018) Evidence for acute contraction-induced myokine secretion by C2C12 myotubes, *PLoS One*, **13**, e0206146, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206146>.
51. Pedersen, B. K., and Febbraio, M. A. (2012) Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ, *Nat. Rev. Endocrinol.*, **8**, 457-465, <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>.
52. Baskin, K. K., Winders, B. R., and Olson, E. N. (2015) Muscle as a “mediator” of systemic metabolism, *Cell Metab.*, **21**, 237-248, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.021>.
53. Wang, B., Liang, J., Lu, C., Lu, A., and Wang, C. (2024) Exercise regulates myokines in aging-related diseases through muscle-brain crosstalk, *Gerontology*, **70**, 193-209, <https://doi.org/10.1159/000535339>.
54. Weigert, C., Lehmann, R., Hartwig, S., and Lehr, S. (2014) The secretome of the working human skeletal muscle – a promising opportunity to combat the metabolic disaster? *Proteomics*, **8**, 5-18, <https://doi.org/10.1002/prca.201300094>.
55. Haddad, M. (2021) The impact of CB1 receptor on nuclear receptors in skeletal muscle cells, *Pathophysiology*, **28**, 457-470, <https://doi.org/10.3390/pathophysiology28040029>.
56. Standoli, S., Pecchioli, S., Tortolani, D., Di Meo, C., Fanti, F., Sergi, M., Bacci, M., Seidita, I., Bernacchioni, C., Donati, C., Bruni, P., Maccarrone, M., Rapino, C., and Cencetti, F. (2022) The TRPV1 receptor is up-regulated by sphingosine 1-phosphate and is implicated in the anandamide-dependent regulation of mitochondrial activity in C2C12 myoblasts, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 11103, <https://doi.org/10.3390/ijms231911103>.
57. Haspula, D., and Clark, M. A. (2020) Cannabinoid receptors: an update on cell signaling, pathophysiological roles and therapeutic opportunities in neurological, cardiovascular, and inflammatory diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 7693, <https://doi.org/10.3390/ijms21207693>.
58. Diez-Alarcia, R., Ibarra-Lecue, I., Lopez-Cardona, Á. P., Meana, J., Gutierrez-Adán, A., Callado, L. F., Agirregoitia, E., and Urigüen, L. (2016) Biased agonism of three different cannabinoid receptor agonists in mouse brain cortex, *Front. Pharmacol.*, **7**, <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00415>.
59. Glass, M., and Felder, C. C. (1997) Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor, *J. Neurosci.*, **17**, 5327-5333, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-14-05327.1997>.
60. Delgado-Peraza, F., Ahn, K. H., Nogueras-Ortiz, C., Mungrue, I. N., Mackie, K., Kendall, D. A., and Yudowski, G. A. (2016) Mechanisms of biased β -arrestin-mediated signaling downstream from the cannabinoid 1 receptor, *Mol. Pharmacol.*, **89**, 618-629, <https://doi.org/10.1124/mol.115.103176>.
61. Lipina, C., Vaanholt, L. M., Davidova, A., Mitchell, S. E., Storey-Gordon, E., Hambly, C., Irving, A. J., Speakman, J. R., and Hundal, H. S. (2016) CB 1 receptor blockade counters age-induced insulin resistance and metabolic dysfunction, *Aging Cell*, **15**, 325-335, <https://doi.org/10.1111/acer.12438>.
62. Lipina, C., Walsh, S. K., Mitchell, S. E., Speakman, J. R., Wainwright, C. L., and Hundal, H. S. (2019) GPR55 deficiency is associated with increased adiposity and impaired insulin signaling in peripheral metabolic tissues, *FASEB J.*, **33**, 1299-1312, <https://doi.org/10.1096/fj.201800171R>.
63. Lipina, C., and Hundal, H. S. (2017) The endocannabinoid system: ‘NO’ longer anonymous in the control of nitrergic signalling? *J. Mol. Cell Biol.*, **9**, 91-103, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjx008>.
64. Trujillo, X., Sánchez-Pastor, E., Andrade, F., and Huerta, M. (2014) Presence and colocalization of type-1 cannabinoid receptors with acetylcholine receptors in the motor end-plate of twitch skeletal muscle fibers in the frog, *J. Membr. Biol.*, **247**, 1199-1205, <https://doi.org/10.1007/s00232-014-9721-5>.
65. Dalle, S., Schouten, M., Meeus, G., Slagmolen, L., and Koppo, K. (2022) Molecular networks underlying cannabinoid signaling in skeletal muscle plasticity, *J. Cell. Physiol.*, **237**, 3517-3540, <https://doi.org/10.1002/jcp.30837>.

66. Huerta, M., Ortiz-Mesina, M., Trujillo, X., Sánchez-Pastor, E., Vázquez, C., Castro, E., Velasco, R., Montoya-Pérez, R., and Onetti, C. (2009) Effects of cannabinoids on caffeine contractures in slow and fast skeletal muscle fibers of the frog, *J. Membr. Biol.*, **229**, 91-99, <https://doi.org/10.1007/s00232-009-9174-4>.
67. Zhao, D., Pond, A., Watkins, B., Gerrard, D., Wen, Y., Kuang, S., and Hannon, K. (2010) Peripheral endocannabinoids regulate skeletal muscle development and maintenance., *Eur. J. Transl. Myol.*, **20**, 167, <https://doi.org/10.4081/bam.2010.4.167>.
68. Dalle, S., and Koppo, K. (2021) Cannabinoid receptor 1 expression is higher in muscle of old vs. young males, and increases upon resistance exercise in older adults, *Sci. Rep.*, **11**, 18349, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97859-3>.
69. Oláh, T., Bodnár, D., Tóth, A., Vincze, J., Fodor, J., Reischl, B., Kovács, A., Ruzsnavszky, O., Dienes, B., Szentesi, P., Friedrich, O., and Csernoch, L. (2016) Cannabinoid signalling inhibits sarcoplasmic Ca²⁺ release and regulates excitation-contraction coupling in mammalian skeletal muscle, *J. Physiol.*, **594**, 7381-7398, <https://doi.org/10.1113/JP272449>.
70. Iannotti, F. A., Pagano, E., Guardiola, O., Adinolfi, S., Saccone, V., Consalvi, S., Piscitelli, F., Gazzerro, E., Busetto, G., Carrello, D., Capasso, R., Puri, P. L., Minchiotti, G., and Di Marzo, V. (2018) Genetic and pharmacological regulation of the endocannabinoid CB1 receptor in Duchenne muscular dystrophy, *Nat. Commun.*, **9**, 3950, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06267-1>.
71. Iannotti, F. A., Silvestri, C., Mazzarella, E., Martella, A., Calvigioni, D., Piscitelli, F., Ambrosino, P., Petrosino, S., Czifra, G., Biró, T., Harkany, T., Taglialatela, M., and Di Marzo, V. (2014) The endocannabinoid 2-AG controls skeletal muscle cell differentiation via CB1 receptor-dependent inhibition of Kv7 channels, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, <https://doi.org/10.1073/pnas.1406728111>.
72. Gómez Del Pulgar, T., Velasco, G., and Guzmán, M. (2000) The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of protein kinase B/Akt, *Biochem. J.*, **347**, 369-373, <https://doi.org/10.1042/bj3470369>.
73. Moranta, D., Esteban, S., and García-Sevilla, J. A. (2007) Acute, chronic and withdrawal effects of the cannabinoid receptor agonist WIN55212-2 on the sequential activation of MAPK/Raf-MEK-ERK signaling in the rat cerebral frontal cortex: short-term regulation by intrinsic and extrinsic pathways, *J. Neurosci. Res.*, **85**, 656-667, <https://doi.org/10.1002/jnr.21140>.
74. González-Mariscal, I., Montoro, R. A., O'Connel, J. F., Kim, Y., Gonzalez-Freire, M., Liu, Q., Alfaras, I., Carlson, O. D., Lehrmann, E., Zhang, Y., Becker, K. G., Hardivillé, S., Ghosh, P., and Egan, J. M. (2019) Muscle cannabinoid 1 receptor regulates Il-6 and myostatin expression, governing physical performance and whole-body metabolism, *FASEB J.*, **33**, 5850-5863, <https://doi.org/10.1096/fj.201801145R>.
75. Eckardt, K., Sell, H., Taube, A., Koenen, M., Platzbecker, B., Cramer, A., Horrigs, A., Lehtonen, M., Tenagels, N., and Eckel, J. (2009) Cannabinoid type 1 receptors in human skeletal muscle cells participate in the negative crosstalk between fat and muscle, *Diabetologia*, **52**, 664-674, <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1240-4>.
76. Engeli, S. (2008) Peripheral metabolic effects of endocannabinoids and cannabinoid receptor blockade, *Obes. Facts*, **1**, 8-15, <https://doi.org/10.1159/000114255>.
77. Nagappan, A., Shin, J., and Jung, M. H. (2019) Role of cannabinoid receptor type 1 in insulin resistance and its biological implications, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 2109, <https://doi.org/10.3390/ijms20092109>.
78. Le Bacquer, O., Lanchais, K., Combe, K., Van Den Berghe, L., and Walrand, S. (2021) Acute rimonabant treatment promotes protein synthesis in C2C12 myotubes through a CB1-independent mechanism, *J. Cell. Physiol.*, **236**, 2669-2683, <https://doi.org/10.1002/jcp.30034>.
79. Kunos, G. (2007) Understanding metabolic homeostasis and imbalance: what is the role of the endocannabinoid system? *Am. J. Med.*, **120**, S18-S24, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.06.007>.
80. Obi, S., Nakajima, T., Hasegawa, T., Kikuchi, H., Oguri, G., Takahashi, M., Nakamura, F., Yamasoba, T., Sakuma, M., Toyoda, S., Tei, C., and Inoue, T. (2017) Heat induces interleukin-6 in skeletal muscle cells via TRPV1/PKC/CREB pathways, *J. Appl. Physiol.*, **122**, 683-694, <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00139.2016>.
81. Page, A. J., Hatzinikolas, G., Vincent, A. D., Cavuoto, P., and Wittert, G. A. (2019) The TRPV1 channel regulates glucose metabolism, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **317**, E667-E676, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00102.2019>.
82. Melser, S., Pagano Zottola, A. C., Serrat, R., Puente, N., Grandes, P., Marsicano, G., and Hebert-Chatelain, E. (2017) Functional analysis of mitochondrial CB1 cannabinoid receptors (mtCB1) in the brain, *Methods Enzymol.*, **593**, 143-174, <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2017.06.023>.
83. Mendizabal-Zubiaga, J., Melser, S., Bénard, G., Ramos, A., Reguero, L., Arrabal, S., Elezgarai, I., Gerrikagoitia, I., Suarez, J., Rodríguez de Fonseca, F., Puente, N., Marsicano, G., and Grandes, P. (2016) Cannabinoid CB1 receptors are localized in striated muscle mitochondria and regulate mitochondrial respiration, *Front. Physiol.*, **7**, <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00476>.

84. Athanasiou, A., Clarke, A. B., Turner, A. E., Kumaran, N. M., Vakilpour, S., Smith, P. A., Bagiokou, D., Bradshaw, T. D., Westwell, A. D., Fang, L., Lobo, D. N., Constantinescu, C. S., Calabrese, V., Loesch, A., Alexander, S. P. H., Clothier, R. H., Kendall, D. A., and Bates, T. A. (2007) Cannabinoid receptor agonists are mitochondrial inhibitors: a unified hypothesis of how cannabinoids modulate mitochondrial function and induce cell death, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **364**, 131-137, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.09.107>.
85. Geddo, F., Antonioti, S., Querio, G., Salaroglio, I. C., Costamagna, C., Riganti, C., and Gallo, M. P. (2021) Plant-derived trans- β -caryophyllene boosts glucose metabolism and ATP Synthesis in skeletal muscle cells through cannabinoid type 2 receptor stimulation, *Nutrients*, **13**, 916, <https://doi.org/10.3390/nu13030916>.
86. Noone, J., Rooney, M. F., Karavyraki, M., Yates, A., O'Sullivan, S. E., and Porter, R. K. (2023) Cancer-cachexia-induced human skeletal muscle myotube degeneration is prevented via cannabinoid receptor 2 agonism *in vitro*, *Pharmaceuticals*, **16**, 1580, <https://doi.org/10.3390/ph16111580>.
87. Dort, J., Orfi, Z., Fisceletti, M., Campeau, P. M., and Dumont, N. A. (2023) Gpr18 agonist dampens inflammation, enhances myogenesis, and restores muscle function in models of Duchenne muscular dystrophy, *Front. Cell Dev. Biol.*, **11**, 1187253, <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1187253>.
88. Phua, W. W. T., Wong, M. X. Y., Liao, Z., and Tan, N. S. (2018) An aPPARent functional consequence in skeletal muscle physiology via peroxisome proliferator-activated receptors, *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 1425, <https://doi.org/10.3390/ijms19051425>.
89. Ciaraldi, T. P., Cha, B., Park, K., Carter, L., Mudaliar, S. R., and Henry, R. R. (2002) Free fatty acid metabolism in human skeletal muscle is regulated by PPAR γ and RXR agonists, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **967**, 66-70, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04264.x>.
90. Madrazo, J. A., and Kelly, D. P. (2008) The PPAR trio: regulators of myocardial energy metabolism in health and disease, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **44**, 968-975, <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.03.021>.
91. Lorente Fernández, L., Monte Boquet, E., Pérez-Miralles, F., Gil Gómez, I., Escutia Roig, M., Boscá Blasco, I., Poveda Andrés, J. L., and Casanova-Estruch, B. (2014) Clinical experiences with cannabinoids in spasticity management in multiple sclerosis, *Neurologia*, **29**, 257-260, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.06.014>.
92. Renaud, A. M., and Cormier, Y. (1986) Acute effects of marihuana smoking on maximal exercise performance, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **18**, 685-689.
93. Zimmer, A., Zimmer, A. M., Hohmann, A. G., Herkenham, M., and Bonner, T. I. (1999) Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 5780-5785, <https://doi.org/10.1073/pnas.96.10.5780>.
94. Alptekin, A., Galadari, S., Shuba, Y., Petroianu, G., and Oz, M. (2010) The effects of anandamide transport inhibitor AM404 on voltage-dependent calcium channels, *Eur. J. Pharmacol.*, **634**, 10-15, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.02.013>.
95. Augustin, S. M., and Lovinger, D. M. (2018) Functional relevance of endocannabinoid-dependent synaptic plasticity in the central nervous system, *ACS Chem. Neurosci.*, **9**, 2146-2161, <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00508>.
96. Tarasova, E. O., Khotkina, N. A., Bogacheva, P. O., Chernyshev, K. A., Gaydukov, A. E., and Balezina, O. P. (2021) Noncanonical potentiation of evoked quantal release of acetylcholine by cannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol in mouse motor synapses, *Biochem. Moscow Suppl. Ser. A*, **15**, 395-405, <https://doi.org/10.1134/S199074782106012X>.
97. Gaydukov, A. E., Dzhalogoniya, I. Z., Tarasova, E. O., and Balezina, O. P. (2020) The participation of endocannabinoid receptors in the regulation of spontaneous synaptic activity at neuromuscular junctions of mice, *Biochem. Moscow Suppl. Ser. A*, **14**, 7-16, <https://doi.org/10.1134/S1990747819060059>.
98. Hoekman, T. B., Dettbarn, W.-D., and Klausner, H. A. (1976) Actions of δ 9-tetrahydrocannabinol on neuromuscular transmission in the rat diaphragm, *Neuropharmacology*, **15**, 315-319, [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(76\)90135-0](https://doi.org/10.1016/0028-3908(76)90135-0).
99. Sánchez-Pastor, E., Trujillo, X., Huerta, M., and Andrade, F. (2007) Effects of cannabinoids on synaptic transmission in the frog neuromuscular junction, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **321**, 439-445, <https://doi.org/10.1124/jpet.106.116319>.
100. Silveira, P. E., Silveira, N. A., De Cássia Morini, V., Kushmerick, C., and Naves, L. A. (2010) Opposing effects of cannabinoids and vanilloids on evoked quantal release at the frog neuromuscular junction, *Neurosci. Lett.*, **473**, 97-101, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.02.026>.
101. Turkkanis, S. A., and Karler, R. (1986) Effects of δ 9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy- δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neuromuscular transmission in the frog, *Neuropharmacology*, **25**, 1273-1278, [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(86\)90147-4](https://doi.org/10.1016/0028-3908(86)90147-4).
102. Van Der Kloot, W. (1994) Anandamide, a naturally-occurring agonist of the cannabinoid receptor, blocks adenylate cyclase at the frog neuromuscular junction, *Brain Res.*, **649**, 181-184, [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91062-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91062-6).

103. Tarasova, E. O., Khotkina, N. A., Gaydukov, A. E., and Balezina, O. P. (2021) Spontaneous acetylcholine release potentiation induced by 2-arachidonoylglycerol and anandamide in mouse motor synapses, *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, **76**, 1-6, <https://doi.org/10.3103/S0096392521010053>.
104. Pothos, E. N., Larsen, K. E., Krantz, D. E., Liu, Y., Haycock, J. W., Setlik, W., Gershon, M. D., Edwards, R. H., and Sulzer D. (2000) Synaptic vesicle transporter expression regulates vesicle phenotype and quantal size, *J. Neurosci.*, **20**, 7297-7306, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-19-07297.2000>.
105. Wilson, N. R., Kang, J., Hueske, E. V., Leung, T., Varoqui, H., Murnick, J. G., Erickson, J. D., and Liu, G. (2005) Presynaptic regulation of quantal size by the vesicular glutamate transporter VGLUT1, *J. Neurosci.*, **25**, 6221-6234, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3003-04.2005>.
106. Бalezина О. П., Гайдуков А. Е. (2018) Пресинаптическая регуляция размера квантов медиатора, *Усп. Физиол. Наук*, **49**, 20-44, <https://doi.org/10.7868/S0301179818020029>.
107. Ruiz, R., Cano, R., Casanas, J. J., Gaffield, M. A., Betz, W. J., and Tabares, L. (2011) Active zones and the readily releasable pool of synaptic vesicles at the neuromuscular junction of the mouse, *J. Neurosci.*, **31**, 2000-2008, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4663-10.2011>.
108. Sulzer, D., and Pothos, E. N. (2000) Regulation of quantal size by presynaptic mechanisms, *Rev. Neurosci.*, **11**, <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2000.11.2-3.159>.
109. Gaydukov, A., Bogacheva, P., Tarasova, E., Molchanova, A., Miteva, A., Pravdivceva, E., and Balezina, O. (2019) Regulation of acetylcholine quantal release by coupled thrombin/BDNF signaling in mouse motor synapses, *Cells*, **8**, 762, <https://doi.org/10.3390/cells8070762>.
110. Gaydukov, A. E., and Balezina, O. P. (2018) Ryanodine- and CaMKII-dependent release of endogenous CGRP induces an increase in acetylcholine quantal size in neuromuscular junctions of mice, *Brain Behav.*, **8**, e01058, <https://doi.org/10.1002/brb3.1058>.
111. Gaydukov, A. E., Bogacheva, P. O., and Balezina, O. P. (2016) Calcitonin gene-related peptide increases acetylcholine quantal size in neuromuscular junctions of mice, *Neurosci. Lett.*, **628**, 17-23, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.06.014>.
112. Kouchaeknejad, A., Van Der Walt, G., De Donato, M. H., and Puighermanal, E. (2023) Imaging and genetic tools for the investigation of the endocannabinoid system in the CNS, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 15829, <https://doi.org/10.3390/ijms242115829>.
113. Busquets-Garcia, A., Bains, J., and Marsicano, G. (2018) CB1 receptor signaling in the brain: extracting specificity from ubiquity, *Neuropsychopharmacology*, **43**, 4-20, <https://doi.org/10.1038/npp.2017.206>.
114. Sidibeh, C. O., Pereira, M. J., Lau Börjesson, J., Kamble, P. G., Skrtic, S., Katsogiannos, P., Sundbom, M., Svensson, M. K., and Eriksson, J. W. (2017) Role of cannabinoid receptor 1 in human adipose tissue for lipolysis regulation and insulin resistance, *Endocrine*, **55**, 839-852, <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1172-6>.
115. Bazwinsky-Wutschke, I., Zipprich, A., and Dehghani, F. (2019) Endocannabinoid system in hepatic glucose metabolism, fatty liver disease, and cirrhosis, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 2516, <https://doi.org/10.3390/ijms20102516>.
116. Fowler, C. J. (2013) Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell, *FEBS J.*, **280**, 1895-1904, <https://doi.org/10.1111/febs.12212>.
117. Leboffe, L., Di Masi, A., Trezza, V., Polticelli, F., and Ascenzi, P. (2017) Human serum albumin: a modulator of cannabinoid drugs, *IUBMB Life*, **69**, 834-840, <https://doi.org/10.1002/iub.1682>.
118. Mazier, W., Saucisse, N., Gatta-Cherifi, B., and Cota, D. (2015) The endocannabinoid system: pivotal orchestrator of obesity and metabolic disease, *Trends Endocrinol. Metab.*, **26**, 524-537, <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.07.007>.
119. Dietrich, A., and McDaniel, W. F. (2004) Endocannabinoids and exercise, *Br. J. Sports Med.*, **38**, 536-541, <https://doi.org/10.1136/bjism.2004.011718>.
120. Liu, Y., Jia, S., Wang, J., Wang, D., Zhang, X., Liu, H., Zhou, F., Zhang, Z., Li, Q., Dong, H., and Zhong, H. (2022) Endocannabinoid signaling regulates post-operative delirium through glutamatergic mediodorsal thalamus-prelimbic prefrontal cortical projection, *Front. Aging Neurosci.*, **14**, 1036428, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1036428>.
121. Crombie, K. M., Brellenthin, A. G., Hillard, C. J., and Koltyn, K. F. (2018) Endocannabinoid and opioid system interactions in exercise-induced hypoalgesia, *Pain Med.*, **19**, 118-123, <https://doi.org/10.1093/pm/pnx058>.
122. Forteza, F., Giorgini, G., and Raymond, F. (2021) Neurobiological processes induced by aerobic exercise through the endocannabinoidome, *Cells*, **10**, 938, <https://doi.org/10.3390/cells10040938>.
123. Forteza, F., Bourdeau-Julien, I., Nguyen, G. Q., Guevara Agudelo, F. A., Rochefort, G., Parent, L., Rakotoarivelo, V., Feutry, P., Martin, C., Perron, J., Lamarche, B., Flamand, N., Veilleux, A., Billaut, F., Di Marzo, V., and Raymond, F. (2022) Influence of diet on acute endocannabinoidome mediator levels post exercise in active women, a cross-over randomized study, *Sci. Rep.*, **12**, 8568, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10757-0>.
124. Belitardo De Oliveira, A., De Mello, M. T., Tufik, S., and Peres, M. F. P. (2019) Weight loss and improved mood after aerobic exercise training are linked to lower plasma anandamide in healthy people, *Physiol. Behav.*, **201**, 191-197, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.018>.

MYOGENIC CLASSICAL ENDOCANNABINOIDS, THEIR TARGETS AND ACTIVITY

Review

O. P. Balezina, E. O. Tarasova*, and P. O. Bogacheva

Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia; e-mail: cate1990@list.ru

This review focuses on the recently discovered specific action of two classical endocannabinoids (EC), 2-arachidonoylglycerol (2-AG) and arachidonylethanolamide (AEA), in the case of their synthesis and degradation in skeletal muscles, in other words this review is dedicated to the properties and action of the myoendocannabinoid (myoEC) pool. The influence of this pool is considered at three different levels: at the level of skeletal muscles, motor synapses, and also at the level of the whole organism, including the central nervous system. Special attention is paid to the still significantly underestimated and intriguing ability of ECs to have a positive effect on energy exchange and contractile activity of muscle fibers, as well as on transmitter secretion in motor synapses. The role of muscle contractions in the regulation of the activity balance of synthesis and degradation enzymes for myoECs and therefore in the release of myoECs and the exertion of their specific effects is thoroughly considered. Increasingly popular hypotheses about the prominent role of myoECs (AEA and/or 2-AG) in the rise of the overall level of ECs in the blood during muscle exercise and the development of “runner’s high” and about the role of myoECs in the correction of a number of psychophysiological conditions (pain syndrome, stress, etc.) are discussed here. Thus, this review presents information about the myoEC pool from a totally new viewpoint, underlining its possible independent and non-trivial regulatory role in the body, in contrast to the traditional and well-known activity of neurogenic ECs.

Keywords: muscle endocannabinoids, cannabinoid receptors, endocannabinoid release from muscle, basal endocannabinoid level