

УДК 616.831 - 092

**ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА:
ПЕРСПЕКТИВЫ СТИМУЛЯЦИИ (обзор литературы)**

Дынько Юрий Вячеславович
к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации

Занин Сергей Александрович
к.м.н., врач-ординатор
МУЗ ГБ№2 ОАР №4, Краснодар, Россия

История использования человеком растений рода *Cannabis* насчитывает более 4000 лет. Наибольшую известность конопля получила как сырье для получения продуктов (марихуана, гашиш и др.), вызывающих у человека психотропные - прежде всего психомиметические - эффекты, что при систематическом их применении может привести к формированию зависимости. Кроме того, предпринимались попытки использовать препараты конопли в лечебных целях: при мигрени, судорогах, рвоте, болях разного происхождения и др.

Ключевые слова: ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА, ЭНДОКАННАБИНОИДЫ, АНАНДАМИД, 2-АРАХИДОНИЛГЛИЦЕРИН, ТЕТРАГИДРОКАННАБИНОЛ, CB₁ И CB₂-РЕЦЕПТОРЫ

ULK 616. 831 – 092

**ENDOCANNABINOID SYSTEM: PROSPECTS
OF STIMULATION (special literature overview)**

Dynko Yury Vyacheslavovich
Cand.Med.Sci., manager of branch of anesthesiology and reanimation

Zanin Sergey Aleksandrovich
Cand.Med.Sci., doctor-intern
Municipal hospital №2, Branch of anesthesiology and reanimation №4, Krasnodar, Russia

The history of human's using of plants of *Cannabis* totals more than 4000 years. *Cannabis* has received the greatest popularity as raw material for the products like marijuana, hashish etc., which causing psychotropic - first of all psychomimetic - effects, that at their regular application can result in formation of dependence. Besides, the attempts to use preparations of *Cannabis* in the medical purposes: at migraine, spasms, vomiting, pains of a different origin etc. were undertaken

Keywords: ENDO-CANNABINOID SYSTEM, ENDO-CANNABINOIDS, ANANDAMID, 2-ARACHIDONILGLYCERIN, TETRAHYDROCANNABINOL, CB₁ AND CB₂-RECEPTORS

«Каннабиноиды» - это химические соединения, содержащиеся в конопле, продукты их превращения и синтетические аналоги. Всего в конопле найдено около 400 органических соединений. Научный интерес к каннабиноидам возрос в 60-е годы 20-го века, когда было показано, что основным психоактивным компонентом конопли является дельта-9-тетрагидроканнабинол (дельта-9-ТГК). В конце 80-х годов в ткани мозга удалось обнаружить специфические участки для связывания данного вещества. Метаболиты дельта-9-ТГК не обладают психотропной активностью, являются в отличие от него водорастворимыми и быстро выводятся с мочой и калом. Метаболизм самого дельта-9-ТГК в печени осуществляется довольно медленно, и прежде чем разрушиться, значительное его количество успевает раствориться в тканях с высоким содержанием жиров [5].

CB_1 и CB_2 – каннабиноидные рецепторы обнаружены в 1990 и 1992 гг. В дальнейшем были идентифицированы эндогенные лиганды этих рецепторов, основными из них являются анандамид («ананда»- блаженство) и 2-арахидонилглицерин (2-АГ). Все это позволило создать концепцию о работе в организме млекопитающих эндоканнабиноидной системы.

Эндоканнабиноидная система – это система восстановления после перенесенного стресса, обычно находящаяся в «немом» состоянии. Она временно активизируется для того, чтобы, помочь человеку вернуть в исходное состояние гомеостаз организма.

Эндоканнабиноиды – вещества липидной природы, которые образуются «по требованию» из фосфолипидов-предшественников, содержащихся в мембранах клеток. Они действуют локально и немедленно метаболизируются после этого, но в некоторых случаях, например, при ожирении, стимуляции никотином - система становится чрезмерно активной. Тогда, действуя на уровне мозга, она индуцирует увеличенное потребление пищи, возрастает потребность в никотине, действуя на уровне адипоцитов, - стимулирует отложение жира [5].

Каннабиноидные рецепторы

CB_1 и CB_2 , принадлежат к «суперсемейству» G-протеинсвязанных мембранных рецепторов [5, 14]. Наиболее высокая концентрация CB_1 -рецепторов наблюдается в ЦНС. Они присутствуют и в периферической нервной системе, в том числе в симпатических ганглиях, а также в гипофизе, надпочечниках, репродуктивных органах, сердце, легких, ЖКТ, мочевом пузыре, иммунокомпетентных клетках. Распределение CB_1 -рецепторов в ЦНС неравномерно и в определенной степени служит основой для формирования психотропных эффектов каннабиноидов [6]. Значительные концентрации CB_1 -рецепторов обнаружены в коре большого мозга, гиппокампе, хвостатом ядре и подушке, ретикулярной части черной субстанции, бледном шаре, мозжечке [5, 14], а также в структурах, участвующих в восприятии и регулировании ноцицептивных сигналов.

СВ₁-рецепторы изучены больше, и с ними связывают психотропные эффекты ТГК. СВ₁-рецепторы, располагающиеся на аксонах (в ЦНС и на периферии), модулируют высвобождение возбуждающих и тормозных медиаторов, усиливая или угнетая передачу соответствующих сигналов [6, 7].

Стимуляция СВ₁-рецепторов на постсинаптической мембране пирамидных нейронов гиппокампа, приводит к повышению возбудимости нейронов за счет закрытия калиевых каналов. Кроме того, СВ₁-рецепторы обнаружены в адипоцитах и ЖКТ.

СВ₁-рецепторы участвуют в реализации таких психических функций, как восприятие, общая активность, двигательная активность, координация движений, витальные функции (голод, половое влечение и пр.), болевая чувствительность, память и эмоции.

Вероятнее всего, активация СВ₁-рецепторов снижает интенсивность сигналов, передаваемых от клетки к клетке с помощью других нейромедиаторов (дофамина или серотонина). В настоящее время в экспериментах на животных показано, что активация СВ₁-рецепторов вызывает торможение выделения нейромедиаторов, антиноцицепцию/аналгезию, нарушения памяти, расстройства двигательных функций – гипокинезию и каталепсию, терморегуляции и замедление кишечной моторики.

СВ₂-рецепторы находятся преимущественно в одном из ключевых типов клеток иммунной системы – тучных клетках. Активация этих рецепторов эндогенными агонистами, такими как анандамид, угнетает выделение гистиоцитами гистамина – главного медиатора воспаления и уменьшает выраженность воспалительной реакции и боли в месте воспаления.

Эндогенные лиганды каннабиноидных рецепторов

В 1992 году был обнаружен продукт недоокисленного метаболизма арахидоновой кислоты, производимый мозгом, который воздействует на ТГК-рецепторы и опосредуют многие из физиологических эффектов ТГК [10]. Это вещество назвали анандамид - «блаженство, счастье». Второе вещество 2-

арахидонилглицерин (2-АГ) [3, 8]. Оба соединения выполняют функции нейромодуляторов и нейромедиаторов.

Анандамид и 2-АГ образуются по мере надобности посредством рецептор-стимулируемого расщепления мембранных липидных и высвобождаются из клеток немедленно после образования. Они быстро удаляются из внеклеточного пространства с помощью специфического механизма обратного захвата в нейронах и астроцитах. Эффекты анандамида при введении в организм извне сходны с действием экзогенных каннабиноидов, однако менее продолжительны, что, по-видимому, связано с его гидролизом. Эффекты можно условно разделить на два больших класса: кратковременные, возникающие в результате каждого отдельного эпизода ее употребления, и исчезающие в течение короткого времени и долговременные, которые развиваются в случае продолжительного (не менее 6 месяцев) злоупотребления. В свою очередь, в каждом из этих классов можно выделить «психические» эффекты, и «соматические», т.е. относящиеся к различным изменениям физического состояния человека.

Наиболее типичны для ТГК и анандамида (при введении мышам и крысам) уменьшение двигательной активности, каталепсия, анальгезия, снижение температуры тела – «каннабиноидная тетрада».

Анандамид способствует брадикардии, артериальное давление после введения соединения вначале повышается, затем происходит длительное его снижение. Прессорный эффект анандамида обусловлен, по-видимому, прямым влиянием на гладкие мышцы сосудов, гипотензивное действие объясняют угнетением выделения норадреналина из симпатических волокон в сердце и сосудах [11].

Имеются сведения о том, что анандамид взаимодействует, помимо каннабиноидных, с другими рецепторами. Так, показан ингибирующий/стимулирующий эффект анандамида на синаптическую передачу, регулирующую NMDA-рецепторами [1].

Получены данные о прямом ингибирующем влиянии каннабиноидов на 5-НТ₃ рецепторы. При этом обращает на себя внимание сходство в терапевтическом потенциале между антагонистами 5-НТ₃ рецепторов и каннабиноидами при тошноте и рвоте, возникающих у больных при химиотерапии раковых заболеваний. Доказано, что дельта-9-ТГК подавляет тошноту, обусловленную проведением химиотерапии при раке.

В настоящее время одним из перспективных фармакологических подходов в предупреждении и лечении повреждения ткани мозга при нарушении его кровоснабжения является предупреждение эксайтотоксичности - гибели нейронов, в результате интенсивного тока ионов Ca²⁺ внутрь клетки за счет чрезмерной активации глутаматергических механизмов [2]. Агонисты СВ₁-рецепторов предупреждают эксайтотоксичность, уменьшая феномен «долговременной потенциации» (ДВП). ДВП рассматривается как модель глутамат-зависимой нейрональной пластичности. Вышеперечисленные эффекты обусловлены активацией массивного рецепторного поля СВ₁-рецепторов [12, 13].

Угнетение выделения медиатора в глутаматергических синапсах может быть основой нейропротекторного действия агонистов СВ₁-рецепторов. Определенную роль при этом могут играть также их противовоспалительный и гипотермический эффекты.

Терапевтические перспективы

Антиноцицептивные свойства агонистов каннабиноидных рецепторов показаны в поведенческих и электрофизиологических экспериментах на модели острой боли и воспаления [13]. При периферической аппликации анандамид подавляет гипералгезию, за счет стимуляции СВ₁-рецепторов. Кроме того, периферическое введение как анандамида угнетает поведенческие ноцицептивные реакции, вызванные формалином. Эти ингибирующие эффекты блокируются антагонистами СВ₁- и СВ₂ -рецепторов, соответственно.

Сведения о том, что агонисты каннабиноидных рецепторов могут подавлять боль, взаимодействуя с периферическими СВ₁-рецепторами, существенны

как с теоретической, так и с практической точки зрения. Прежде всего, это свидетельствует о том, что модуляция ноцицептивного сигнала возможна на первом этапе перцепции боли посредством периферического контролирующего механизма, где эндогенные каннабиноидные липиды могут действовать в кооперации с опиоидами. При этом появляется принципиальная возможность влиять на болевую чувствительность, избегая психотропного эффекта каннабиноидов, обусловленного взаимодействием с СВ₁-рецепторами головного мозга [15, 16].

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что при спинальных способах введения (под оболочки мозга, в серое вещество спинного мозга) естественные, синтетические и эндогенные каннабиноиды вызывают антиноцицептивный и антигипералгетический эффекты на моделях острой боли и воспаления [17].

При интрацеребровентрикулярном введении естественные и синтетические агонисты каннабиноидных рецепторов также проявляют антиноцицептивные свойства. Микроинъекции каннабиноидов в различные структуры головного мозга, в том числе некоторые отделы таламуса, миндалину, серое околосводное вещество, ростральную вентромедиальную часть продолговатого мозга вызывают антиноцицептивный эффект.

Экспериментальные и отдельные клинические исследования показали эффективность использования антагонистов каннабиноидных СВ₁-рецепторов в качестве анорексигенных средств, при лечении шизофрении, расстройствах когнитивных функций и памяти при некоторых нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера и др.) [13].

Агонисты СВ₁-рецепторов, помимо стимуляции аппетита и противорвотной активности, проявляют нейропротекторные свойства (за счет угнетения высвобождения глутамата в ЦНС). Установлена их эффективность при нарушениях двигательной функции (мышечная ригидность, тремор) при неврологических заболеваниях и травматических повреждениях спинного мозга, тике и психиче-

ских расстройствах. Агонисты СВ₁-рецепторов проявляют выраженную анальгетическую активность. Их применяют также при лечении глаукомы, у них выявлены противоопухолевые свойства.

Представляют интерес агонисты каннабиноидных СВ₂-рецепторов, оказывающие противовоспалительное и иммунодепрессивное действие. Они могли бы вызывать болеутоляющий эффект при воспалительных процессах в отсутствии побочных эффектов, обусловленных влиянием на ЦНС. Поэтому данные препараты были предложены как средства для лечения рассеянного склероза и ревматоидного артрита.

Применение агонистов каннабиноидных рецепторов в качестве лекарственных средств пока ограничено из-за их наркотического потенциала, способности нарушать когнитивные функции, в том числе кратковременную память, а также сравнительно быстрое развитие толерантности в отношении их наиболее важных эффектов.

Агонисты каннабиноидных рецепторов обладают высокой кардиоваскулярной активностью [2], способностью модулировать активность вегетативной нервной системы [7]. Кроме того, каннабиноиды снижают активность аденилатциклазы кардиомиоцитов [9], уменьшая синтез цАМФ, играющего важную роль в аритмогенезе [11].

Недавно было обнаружено, что арахидонилэтаноламид ингибирует потенциалзависимые Са²⁺-каналы L-типа в гладких мышцах артерий [4, 7]. Логично предположить, что подобное угнетение медленного Са²⁺-тока в кардиомиоцитах может способствовать уменьшению Са²⁺-перегрузки клеток сердца, которая во многом определяет вероятность возникновения ишемических и реперфузионных аритмий [4].

Дальнейшее изучение эффектов агонистов каннабиноидных рецепторов, вне всякого сомнения, дает более широкую перспективу для клинического использования их эффектов.

Литература

1. Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов.- Невский диалект.- Санкт-Петербург.- 2000.
2. Adams I., Martin R. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans.- *Addiction*.- 1996.- № 91(11).- p. 1585-1614.
3. Alonso-Ferrero M.E., Paniagua M.A., Mostany R., Pilar-Cuellar F., Diez-Alarcia R., Pazos A., Fernandez-Lopez A. Cannabinoid system in the budgerigar brain.- *Brain Res*.- 13 Apr 2006.
4. Alto L.E., Dhalla N.S. Myocardial cation contents during induction of calcium paradox.- *Amer. J. Physiol*.- 1979.- № 237.- p. 203 - 210.
5. Cobellis G., Cacciola G., Scarpa D., Meccariello R., Chianese R., Franzoni M.F., Mackie K., Pierantoni R., Fasano S. Endocannabinoid System in Frog and Rodent Testis: Type-1 Cannabinoid Receptor and Fatty Acid Amide Hydrolase Activity in Male Germ Cells.- *Biol Reprod*.- 12 Apr 2006.
6. Fernandez-Ruiz J., Gonzales S. Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia.- *Handb Exp Pharmacol*.- 2005.- № 168.- p. 479-507.
7. Gebremedhin D., Lange A.R., Campbell W.B. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current.- *Am. J. Physiol*.- 1999.- № 276(45).- p. 2085-2093.
8. Hazekamp A., Ruhaak R., Zuurman L., van Gerven J., Verpoorte R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano(R)) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol.- *J Pharm Sci*.- Jun 2006.- № 95(6).- p. 1308-17.
9. Li D.M.F., Ng C.K.M. Effects of D1 - and D6 - tetrahydrocannabinol on the adenylate cyclase activity in ventricular tissue of the rat heart. - *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*.- 1984. - № 11 (1). - p. 81-85.
10. Lindsey K.P., Glaser S.T., Gatley S.J. Imaging of the brain cannabinoid system. - *Handb Exp Pharmacol*. - 2005.- № 168.- p. 425-43.
11. Lubbe W.F., Podzuweit T., Opie L.H. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: Implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. - *J Am. Coll. Cardiol*.- 1992.- № 19(7).- p. 1622-1633.
12. Maccarrone M., Wenger T. Effects of cannabinoids on hypothalamic and reproductive function. - *Handb Exp Pharmacol*.- 2005.- № 168.- p. 555-71.
13. Morgan D. R. Therapeutic uses of Cannabis. - Amsterdam.- Harwood Academic Publishers (1997).
14. Pertwee R. G., Brown D. T. Cannabis. The Genus Cannabis.- Harwood Academic Publishers.- Amsterdam (1998), p. 125 - 174.
15. Pozzoli G., Tringali G., Vairano M., D'Amico M., Navarra P., Martire M. Cannabinoid agonist WIN55, 212-2 induces apoptosis in cerebellar granule cells via activation of the CB(1) receptor and downregulation of bcl-x(L) gene expression.- *J Neurosci Res*.- 1 May 2006.- № 83(6).- p. 1058-65.
16. Robson P. Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis.- *Handb Exp Pharmacol*.- 2005.- №168.- p. 719-56.
17. Smith P.F., Ashton J.C., Darlington C.L. The Endocannabinoid System: A New Player in the Neurochemical Control of Vestibular Function? - *Audiol Neurootol*.- 5 Apr 2006.- № 11(4).- p. 207-212.