

Лечение с применением каннабидиола может повысить устойчивость к заболеваниям, вызванным употреблением кокаина и метамфетамина: обзор возможных механизмов

Краткий обзор

В настоящее время нет одобренных фармакотерапий, применяемых при лечении зависимости от кокаина и других психостимулирующих наркотиков. Результаты некоторых исследований показали, что каннабидиол (КБД) может стать одним из эффективных средств при лечении наркотической зависимости. Ниже вы найдете описания многочисленных доклинических исследований и экспериментов, проводимых с лабораторными грызунами и участием людей в области применения КБД и его влияния на действие стимулирующих наркотических веществ, в частности кокаина и метамфетамина. В том числе будут рассматриваться вероятные механизмы, которые лежат в основе терапевтического потенциала КБД при лечении заболеваний, связанных с употреблением стимулирующих препаратов. КБД понижает токсическое воздействие и силу припадков, связанных с употреблением кокаина, поведенческую повышенную чувствительность, вызываемую метамфетаминами, мотивацию к самостоятельному приему кокаина и метамфетамина, тягу к повторному приему кокаина, вызванному жизненной обстановкой и стрессом, а также метамфетамина, принимаемого с целью поиска новых ощущений. КБД также может способствовать устранению вызванных употреблением амфетамина факторов возврата к повторному употреблению наркотических препаратов, тормозит действие таких факторов после употребления кокаина, а в случае употребления метамфетамина, такие факторы устраняет. Исследования показывают, что КБД может ослабить побочные эффекты, связанные с употреблением кокаина: симптомы, возникающие при абстиненции, сильную тягу, импульсивность и паранойю. Потенциальные механизмы, входящие в защитные функции КБД в части снижения зависимости от приема психостимулирующих наркотиков, включают в себя: предотвращение нейроадаптации, вызванной приемом наркотического средства (изменения в нейромедиаторах и во внутриклеточных сигнальных путях), уничтожение aberrantных воспоминаний, вызванных приемом наркотиков, восстановление когнитивного дефицита, вызванного психостимуляторами и ослабление психических расстройств, связанных с употреблением психостимуляторов.

1. Вступление

Кокаин и метамфетамин являются психостимулирующими наркотиками, которыми часто злоупотребляют и которые приводят к серьезным заболеваниям и смертности. Злоупотребление данным наркотиками вызывает серьезные физические расстройства (припадки, ишемические инсульты, инфаркт миокарда и повреждение печени), а также психические расстройства (тревожность, нарушение настроения, расстройство с когнитивным нарушением, психотическая симптоматология). По этим причинам, употребление подобных наркотиков является проблемой для здравоохранения в развивающихся странах по всему миру. Более того, нет одобренных фармакотерапий для лечения заболеваний, связанных с употреблением кокаина и метамфетамина. В разрабатываемых доклинических моделях и клинических испытаниях исследуются многочисленные фармакологические вещества, однако до настоящего момента результаты были в основном неудовлетворительными.

Каннабидиол (КБД) является вторым по концентрации в составе растения каннабис фитоканнабиноидным компонентом, следуя за дельта-9-тетрагироканнабинолом (ТГК). Однако, в отличие от ТГК, КБД слабо влияет на каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2. Механизм действия КБД полностью еще не изучен. Несмотря на то, что КБД не оказывает сильного воздействия на CB1 рецепторы, он действует как неконкурирующий антагонист и оказывает негативную аллостерическую модуляцию этих рецепторов. По отношению к CB2 рецепторам КБД действует как частичный агонист. Более того, КБД оказывает ингибиторное действие на поглощение анандамида и на жирнокислотную амидовую гидроксилазу (FAAH), основной эндоканнабиноидный фермент, который метаболизирует анандамид, увеличивающий эндоканнабиноидный сигнал. КБД также является веществом-антагонистом агонистов CB1/CB2. Недавно проведенные исследования показывают, что КБД ингибирует эндоканнабиноидную систему, возможно изменяя активность эндоканнабиноидов (и других основных лигандов, таких как ТГК). Эта способность КБД модулировать эндоканнабиноидные сигнальные пути может объяснить то, каким образом данное вещество может ослабить активность CB1-рецепторов, не приводя к каким-либо побочным эффектам.

КБД также воздействует на целый ряд рецепторов в различных нейромедиаторных системах. КБД обладает агонистическими свойствами, схожими с 5-HT_{1A}-рецепторами. С другой стороны, КБД, в зависимости от дозировки, реверсирует вызванные 5-HT-рецепторами сигналы и ослабляет силу действия рецептора, хотя и не изменяет силу и не конкурирует с центрами взаимодействия рецепторов 5-HT₃. Эти результаты подтверждают идею того, что КБД ведет себя как аллостерический модулятор рецепторов 5-HT. Схожим образом КБД также вызывает неконкурирующее ингибирование никотиновых α 7-рецепторов, аллостерическую модуляцию μ - и γ -рецепторов и частичный агонизм дофаминовых (DA) D₂-рецепторов. Более того, КБД является агонистом переходного потенциала рецептора A1 (TRPA1), TRPV1 и TRPV2 и активирует глициновые рецепторы. КБД также является функциональным антагонистом G-протеин-связанного рецептора (GPR) 55 и инверсивным агонистом GPR3, GPR6 и GPR12.

В доклинических исследованиях и клинических испытаниях КБД обычно приводит к слабым побочным эффектам и не обладает мотивационными свойствами, что говорит о низкой вероятности привыкания к веществу. Данный фармакологический профиль привел к росту заинтересованности в данном веществе среди научного сообщества. Можно наблюдать широкий спектр фармакологических действий КБД, включая модуляцию сердечно-сосудистых, иммунных и нейронных функций. Более того, с каждым днем растет спрос на КБД среди потребителей. Анонимное онлайн исследование, проведенное среди тех, кто принимает КБД (2409 чел.), показало, что почти 62% опрошенных используют КБД для лечения боли, тревожности, депрессии и расстройства сна.

В Европейских странах, Канаде и Новой Зеландии, экстракт, содержащий ТГК и КБД в отношении, приблизительно, 1:1 (Sativex) был одобрен для применения как болеутоляющее и спазмолитическое средство при лечении рассеянного склероза. В США до 2018 года КБД был отнесен к веществу 1 категории, контролируемому Управлением по борьбе с наркотиками, пока очищенный КБД экстракт из каннабиса (Epidiolex) не был одобрен в качестве препарата для лечения припадков, вызванных двумя редкими и тяжелыми формами эпилепсии у детей (Синдромом Драве и Синдромом Леннокса-Гасто). Антиоксидантные, противовоспалительные, нейрозащитные, иммуносупрессорные, антиконвульсивные и противорвотные свойства КБД, при отсутствии каких-либо побочных эффектов, делают его отличным терапевтическим препаратом для лечения широкого спектра заболеваний, в частности рака и нейропсихиатрических заболеваний, в том числе эпилепсии, шизофрении, социальной фобии, посттравматического стресса, депрессии, биполярного заболевания, нарушения сна и болезни Паркинсона. Недавно КБД был предложен к использованию при лечении зависимости от наркотических веществ. Предварительные результаты показывают, что КБД может быть эффективен при лечении зависимости от каннабиса, опиоидов, алкоголя, кокаина и никотина. Был проведен ряд исследований, в которых изучали лечение последствий употребления кокаина или метамфетамина с помощью каннабидиола. Результаты более пятнадцати исследований терапевтического потенциала КБД при лечении зависимости от психостимуляторов были опубликованы в период 2015-2019 годов, что свидетельствует о том, что в настоящее время данная область исследований является очень перспективной. Мы предлагаем вам обзор существующей литературы по данной тематике, чтобы продемонстрировать факты

результативного применения КБД при лечении заболеваний, связанных с зависимостью от употребления психостимулирующих наркотиков, в частности кокаина и метамфетамина. Одной из целей предлагаемого обзора является анализ предположений о нейробиологических субстратах или механизмах, вовлеченных в процесс воздействия КБД при лечении зависимости.

2. Изучение влияния КБД на оказываемые психостимулирующими наркотиками действия на организм

2.1. Доклинические исследования

2.1.1. Фармакокинетические взаимодействия и токсичность

Первые исследования взаимодействия КБД с психостимулирующими препаратами были инициированы в 1990 годах и были нацелены на выявление фактов того, как КБД изменяет фармакокинетику и токсичность кокаина и других наркотиков.

Кокаин усваивается неспецифичной плазмой и мышечной эстеразой. Сыворотка холинэстеразы подвергается гидролизу кокаин, инактивируя его продукты, однако печеночные цитохромные P450 (CYP) энзимы (микросомальный окислительный метаболизм) отвечают за N-деметилиацию кокаина, в результате чего образуется норкокаин – гепатотоксический метаболит кокаина. В пробирочных исследованиях КБД ингибировал активность энзимов CYP3A и N-деметилазу кокаина в микросомах человеческой и мышинной печени. Лечение мышей с применением КБД позволило уменьшить уровни токсичного кокаинового метаболита (путем уменьшения активности энзимов CYP2C, CYP3A и кокаиновой N-деметилазы), а также защитить мышей от гепатотоксичности.

С другой стороны, у мышей, которых лечили с помощью КБД в дозах 30 мг/кг за 30–60 минут до приема ими кокаина, наблюдались более высокие уровни содержания кокаина в мозге и крови (в 2 до 4 раза). Данные повышенные уровни сопровождалось потенцированием фармакологической реакции на данный наркотик (более высокая гиперактивность после приема кокаина у мышей, которые до этого принимали КБД). В тоже время, предварительное лечение мышей КБД не выявило какого-либо изменения в уровнях метилendioксифенил-метамфетамина в мозге. Авторы исследования утверждают, что полученные данные предоставляют биохимическое основание для применения общих практик использования марихуаны одновременно с другими наркотическими средствами.

Результаты более поздних исследований также поддерживают идею о том, что КБД может оказывать защитное действие при токсическом воздействии кокаина на мозг и печень. КБД (30 мг/кг) снижает острое воспаление и повреждение печени у мышей. Более того, в модели интоксикации мышей проявились защитные функции КБД – при лечении КБД в дозах 30 мг/кг увеличился период между припадками и самой длительностью припадков, вызываемых приемом кокаина.

Оба исследования поддерживают гипотезу о том, что КБД может найти клиническое применение в лечении зависимости от кокаина.

2.1.2. Двигательная активность и поведенческое возбуждение

Было проведено несколько исследований в области влияния КБД на двигательные стимулирующие свойства кокаина. Есть данные, что попытки систематически давать мышам смесь КБД и ТГК (в пропорции 1:1) или в отдельности ТГК с целью снижения у них зависимости от принимаемого ими кокаина результатов не дали. В той же степени, недавнее исследование показало, что систематический прием КБД в дозах 20 мг/кг не оказало эффекта на возникновение или проявление поведенческой возбудимости, вызванной приемом кокаина у мышей. Прием КБД в концентрациях 2.5 мг/кг также не предотвратил проявление поведенческой возбудимости, вызванной приемом этанола. Однако, введение КБД в дозах 100 мг/0,5 µL в прилежащее ядро (NAcc) реверсировало гиперреактивность, стереотипию и поведенческое возбуждение, вызванные приемом амфетамина.

Одной из причин подобных противоречивых результатов изысканий об оказываемом КБД влиянии на поведенческое возбуждение может быть различие между систематическим приемом препарата и его

введением в прилежащее ядро. Необходимы дополнительные исследования в этой области, чтобы прояснить способы воздействия КБД на двигательную функцию психостимулирующих наркотиков.

2.1.3 Парадигма внутричерепной самостимуляции

В парадигме внутричерепной самостимуляции у крыс, которые обучены реагировать на электрическую стимуляцию медиального переднего мозга пучка, какие-либо усиливающие процесс свойства КБД выявлены не были. Данный факт свидетельствует о том, что КБД в данном случае безвреден. Исследование также продемонстрировало, что КБД в дозах 5 мг/кг не изменял так называемый «эффект вознаграждения» вызываемый кокаином, хотя данная доза КБД была эффективна в сдерживании воздействия морфина на внутричерепную самостимуляцию. Подобные отличающиеся друг от друга эффекты КБД на кокаин и морфин свидетельствуют о том, что КБД может быть более эффективен в снижении эффекта страстного желания при приеме опиоида, чем при приеме психостимулирующих наркотиков.

2.1.4. Парадигма самостоятельного приема

В двух исследованиях был изучен эффект КБД при самостоятельном приеме грызунами кокаина. У крыс при предварительном приеме от 5 до 10 мг/кг КБД в рамках использования схемы с прогрессирующим коэффициентом желание к самостоятельному повторному приему кокаина не уменьшилось (тестирование проводилось в течение 30 минут и 24 часов после лечения). У мышей после приема 20 мг/кг КБД наблюдалось снижение желания самостоятельно принять кокаин. Данные противоположные результаты вероятно свидетельствуют о том, что высокие дозы КБД необходимы для снижения тяги к самостоятельному потреблению кокаина. В качестве подтверждения данной идеи, мотивация у крыс к самостоятельному приему метамfetамина в рамках схемы с прогрессирующим коэффициентом снизилась после приема высокой дозы КБД (80 мг/кг), в то время как более низкими дозами (20 и 40 мг/кг) такого эффекта добиться не удалось. Более того, эффективность КБД в части снижения стимулирующих свойств кокаина в парадигме самостоятельного приема очевидно контрастирует с недостатком влияния на внутричерепную самостимуляцию, но, повторимся, данное очевидное расхождение может быть вызвано тем фактом, что более низкие дозы КБД были использованы для проверки его эффекта на эффект вознаграждения кокаином в парадигме внутричерепной самостимуляции. Необходимо провести дополнительные исследования для выявления эффективных доз КБД для предотвращения эффекта страстного наслаждения, вызываемого кокаином и метамfetамином.

Рецидив приема наркотиков после периодов абстиненции является ключевой характеристикой зависимости и основной целью при ее лечении. В экспериментах над животными, рецидив может быть смоделирован поведенческими условиями по поиску наркотика после абстиненции. Также как и у людей, повторное обращение к наркотикам наблюдается, когда подопытным животным вновь предлагают наркотик, либо вокруг него воссоздают знакомую обстановку (контекстная составляющая), ассоциируемую им с приемом наркотика, или же созданием стрессовых условий (стрессовая составляющая). Оказываемое воздействие КБД на желание повторно самостоятельно принять наркотик противоречиво. Прием КБД в дозах от 5 до 10 мг/кг не смог предотвратить повторный прием кокаина крысами после 14-дневного периода абстиненции. Лечение с помощью КБД во время 10-ти дневного самостоятельного приема кокаина также не оказало влияние на желание мышей отказаться от поиска наркотика. И наоборот, прием КБД (15 мг/кг в интервалах 24 часов в течение 7 дней) через кожу позволил ослабить контекстную и стрессовую составляющую условий повторного поиска кокаина, при этом не наблюдались седативный эффект, снижение сопротивляемости организма и изменения мотивированного поведения. Таким же образом отличные друг от друга результаты можно объяснить отличиями в фармакокинетике и способах доставки, однако, по мнению авторов именно дозировка и график лечения с помощью КБД является причиной различия в результатах исследования. Важно отметить, что при приостановке приема КБД период низкой степени желания вернуться к приему наркотиков длится до 5 месяцев при том, что остаточные концентрации КБД в плазме и крови уже едва заметны на третий день. Прием КБД в дозах (80 мг/кг, но не менее) ослабляет первоначальное желание приема метамfetамина после абстиненции.

2.1.5. Парадигм предпочтительного условного места (ПУМ)

Сам по себе КБД не обладает мотивационными свойствами в парадигме предпочтительного условного места, то есть вероятность к привыканию очень мала. В рамках нескольких исследований изучалось оказываемое КБД влияние на факторы желаяния заполучить и принять наркотическое средство, на факторы угасания и реактивации ПУМ в результате употребления психостимулирующих наркотиков. В ранних исследованиях на крысах прием КБД в дозах 5 мг/кг не показал какого-либо эффекта на данные факторы. И, наоборот, в случае с мышами прием КБД позволил ослабить желаяние поллучить кокаин в ПУМ. Этот эффект наблюдался при средних дозах КБД в 10-20 мг/кг, в то время как меньшие и большие дозы (5 или 30 мг/кг) были неэффективны. Также моментальный прием КБД в дозах 5 мг/кг за 30 минут до испытаний (крыс помещали в камеру с наркотиками на 15 минут) способствовало ослаблению эффекта ПУМ у грызунов, которые употребляли кокаин и амфетамин. Данный эффект также наблюдался с использованием ТКК, и он не модифицировался антагонистом SR1415716 рецептора CB1. Через одну неделю после того, как ПУМ было «реактивировано» (крысы были помещены в камеру с наркотиками на 10 минут), ими был поллучен также КБД в дозах 10 мг/кг, что привело к замедлению растущего желаяния у крыс вновь найти ПУМ с кокаином.

Парадигм ПУМ также использовался как модель для изучения рецидива в поведении, характе-ризующимся поиском наркотиков. После того, как ранее известное ПУМ было «забыто», новые дозы наркотика либо стресс приводили к восстановлению эффекта ПУМ. КБД в дозах 10 µg/5 µL подавлял инициируемое приемом метамфетамина желаяние возврата к ПУМ. Данное защитное свойство КБД наблюдалось даже у крыс, которым не позволяли спать в течение 24 часов – созданное стрессовое условие, которое приводит к восстановлению ПУМ.

Общие добытые в парадигме ПУМ результаты показали, что КБД изменяет различные аспекты фактора вознаграждения, который проявляется в результате приема психостимулирующих наркотиков. Однако, до настоящего времени не были опубликованы какие-либо исследования об эффектах КБД на процесс восстановления ПУМ.

2.2. Изучение человека

2.2.1. Наблюдения

Проведенные наблюдения показали, что некоторые наркоманы, принимавшие крэк, также принимали и каннабис в качестве средства самолечения, чтобы облегчить такие побочные эффекты от приема наркотика как симптомы при абстиненции, тяга, импульсивность и паранойя. Длительное исследование, проведенное в Канаде между 2012 и 2015 годами с участием 122 человек, которые употребляли каннабис, чтобы сократить употребление кокаина, показало, что «период умышленного потребления каннабиса с целью сокращения употребления кокаина привело к снижению частоты употребления кокаина в дальнейшем». Однако, в экспериментальном исследовании с участием 28 кокаиновой зависимых наркоманов, когда они должны были вначале воздержаться от приема наркотика в течение 72 часов, изменений в силе тяги среди тех, кто употреблял только кокаин и тех, кто также употреблял каннабис (16 человек) не наблюдалось. Результаты проведенной работы подчеркивают необходимость дальнейших исследований, чтобы выявить влияет ли каннабис или входящие в него компоненты, в частности КБД, на снижение тяги к употреблению кокаина.

2.2.2. Клинические испытания

В настоящее время проводится исследование терапевтического потенциала КБД при лечении зависимости от употребления кокаина и метамфетамина. Данное исследование является двусторонним слепым, рандомизированным, контролируемым, относится ко 2 фазе клинических испытаний, спонсируется доктором Jutras-Aswad из Монреальского Университета (Канада). К испытанию были привлечены кокаиновой зависимые участники (110 человек), которые будут принимать плацебо или 800 мг КБД в течение 92 дней (начиная со 2 дня 10-ти дневного периода стационарной детоксикации, за которыми последуют 12 недель наблюдений). Целью испытаний является оценка КБД и его влияния на тягу к употре-

блению кокаина (на 8 день детоксикации) и повторного потребления в период от 10 до 92 дней. Да-лее, в различные периоды времени будут оцениваться симптомы от абстиненции употребления кокаина, устойчивость абстиненции, импульсивность, принятие решений и физиологические параметры (кровенное давление, ритм сердца, уровни кортизола, анандамида и КБД, воспалительные маркеры).

3. Возможные механизмы воздействия защитных свойств КБД на зависимость от психостимулирующих наркотиков

Расстройства, связанные с потреблением кокаина и метамфетамина, представляют собой хронические рецидивные состояния. Даже после удачной детоксикации и долгосрочной абстиненции риск рецидива остается. Существуют многочисленные факторы, которые могут повысить уязвимость наркоманов к повторному употреблению наркотиков. К таким факторам относятся в том числе замена наркотика на другой, индивидуальные особенности и окружающая обстановка. Хроническое воздействие кокаина и метамфетамина выражается в изменениях в структуре головного мозга, нейромедиаторных системах и молекулярных путей. Наводящие ассоциации или обстановка, ассоциируемая с потреблением наркотиков, а также возникновение стрессовых ситуаций являются основными причинами рецидива. Подобные факторы окружающей среды инициируют беспокойство и тягу. Так возникает повышенная вероятность возникновения рецидива. Стоит отметить, что для каждого человека характерна своя восприимчивость к факторам окружающей среды. Когнитивная дисфункция, заторможенный контроль над импульсами и сопутствующие психические расстройства являются важными индивидуальными факторами риска при рецидиве.

Предварительно можно утверждать, что существуют результаты доклинических испытаний, свидетельствующие о том, что лечение с помощью КБД может усилить сопротивляемость к развивающейся зависимости от кокаина и метамфетамина, а также предотвратить возникновение рецидива после периода абстиненции. Авторы строят предположения, что данные защитные функции КБД относительно привыкания к психостимулирующим наркотикам могут относиться к способности каннабиноидного вещества реверсировать нейроповеденческие изменения, вызываемые приемом данных наркотиков, повышающих уязвимость к рецидиву.

3.1. КБД может предотвратить нейроадаптацию, вызываемую психостимулирующими наркотиками

Есть факты, подтверждающие, что КБД модулирует различные нейронные участки, отвечающие за привыкание к наркотикам. Во-первых, КБД взаимодействует с «механизмами вознаграждения» мозга — высокие дозы (10 и 20 мг/кг) значительно увеличивали пороговую частоту, необходимую для медиального переднемозгового пучка ICSS. Однако, то же исследование показало, что более низкая доза КБД (5 мг/кг) не влияла на усиливающее привыкание свойство кокаина, хотя и была эффективна по отношению к морфину. КБД может ослабить вызванную приемом психостимулирующего наркотика дисрегуляцию механизма высвобождения дофамина как нейромедиатора в мезолимбической системе. Наблюдения показали, что внутрегипоталамический прием КБД повысил уровни дофамина и аденозина в прилежащем ядре, в то время как систематический прием КБД увеличил c-fos проявление в этой структуре, но не в полосатом теле. Недавнее исследование также продемонстрировало, что прием КБД значительно снижает относительное генное проявление тирозингидроксилазы в вентральной тегментальной области. Более того, КБД ослабил вызываемые амфетамином изменения в мезолимбической цепи. После принятия крысами амфетамина, у чувствительных к наркотику особей увеличилась частота выброса дофаминовых нейронов вентральной тегментальной области. Внутрегипоталамический прием КБД реверсировал возникшие психологические и поведенческие эффекты. Электрофизиологические записи показали, что у крыс, которых лечили с помощью КБД, наблюдалось снижение частоты выброса дофамина в вентральной тегментальной области и его всплеск после принятия ими амфетамина. Более того, КБД также ослабил окислительный стресс, вызванный амфетамином в прилежащем ядре. Также КБД влияет на ослабление изменений в эндоканнабиноидной и глутаматной нейротрансмиссии в случае возврата к приему героина. У крыс, которые принимали героин CB1R mRNA, экспрессия была

усилена в прилежащем ядре, эффект, который был снижен КБД (даже после двух недель с момента приема КБД). С другой стороны, возврат к приему героина сопровождался отмеченным снижением активности AMPA GluR1 протеина в прилежащем ядре, эффект, который был нормализован через 24 часа после приема КБД. К тому же, в исследовании одна инъекция КБД (прием за 24 часа до нового приема наркотического средства) позволила ослабить у крыс влечение к новому поиску героина. Данный ингибирующий эффект КБД наблюдался даже после двух недель после последнего введения КБД (5 мг/кг ежедневно в течение 3 дней).

Данные результаты показывают, что способность КБД реверсировать увеличение вызванной приемом наркотиков активности дофаминового вознаграждения мезалимбической системы, может быть одним из самых важных механизмов, лежащих в основе его полезности и применимости в борьбе с зависимостью от психостимулирующих и других наркотиков.

3.2. КБД может реверсировать поведенческие эффекты психостимулирующих наркотиков посредством воздействия на различные нейромедиаторные системы и внутриклеточные сигнальные пути

КБД обладает слабым сродством с CB1 лигандами, которые могут вести себя как инверсивные агонисты CB1-рецепторов посредством косвенного воздействия. По этой причине КБД может проявлять терапевтическое действие SR14176, не производя побочных эффектов. В подтверждение роли CB1 рецепторов в оказываемых КБД эффектах, есть данные исследований, что ингибирование эффекта вознаграждения при приеме кокаина в парадигме ПУМ и парадигме самостоятельного приема, в результате приема КБД, шло совместно с увеличением экспрессии рецепторов в гиппокампе. В другой недавней работе, прием КБД способствовал уменьшению генной экспрессии CB1 рецептора в прилежащем ядре, но в тоже время способствовал увеличению экспрессии CB2 рецептора. Другие исследования показали, что неканнабиноидные рецепторы являются передатчиками КБД эффектов.

Например, защитный эффект КБД от припадков, вызываемых приемом кокаина, не реверсируется ни антагонистами CB1, ни CB2 рецепторов (AM251 и AM630 соответственно), что дает основание предположить, что альтернативные механизмы вовлечены в данную работу. Катаболические ферменты FAAH и MAGL могут также оказывать роль при оказываемых КБД воздействиях.

На диаграмме 1 показаны компоненты каннабиноидного синапсиса, модулируемого КБД.

Функциональное взаимодействие КБД с системой серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} может являться причиной оказываемых КБД эффектов. КБД оказывает воздействие как аллостерический модулятор 5-HT рецепторов и обладает агонистическими свойствами по отношению к 5-HT_{1A} рецепторам. Психостимулирующие наркотики увеличивают концентрацию серотонина, а 5HT_{1A} рецепторы играют противоположную роль в процессе возникновения зависимости к данным наркотикам благодаря их до- и постсинаптической локализации. Нет уверенности в том, что воздействие КБД на 5-HT_{1A} рецепторы вносит какой-либо вклад на оказываемый кокаином и метамфетамином эффект вознаграждения. Однако, причиной данных эффектов возможно является действие буспирона на другие рецепторы ввиду его комплексной фармакологии. Другие исследования продемонстрировали, что селективные 5HT_{1A} агонисты уменьшают гиперреактивность и психомоторную возбудимость, вызванную метамфетамином. Авторы исследования утверждают, что КБД может предотвратить возникновение эффекта вознаграждения, вызываемого психостимулирующими наркотиками, благодаря его агонистическому воздействию на постсинаптические 5-HT_{1A} рецепторы, активация которых в особенности ингибирует поведение, вызванное зависимостью. К тому же, действие КБД как частичного агониста дофаминовых рецепторов D₂ может также объяснить оказываемое им воздействие на эффект вознаграждения при приеме психостимуляторов, поскольку другие D₂ частичные агонисты, такие как арипразол или тергурид, ослабляют тягу к самостоятельному употреблению кокаина, амфетамина и метамфетамина.

КБД также побуждает неконкурирующее ингибирование α 7-никотин ацетилхолиновых рецепторов. Этот эффект, оказываемый КБД, может внести вклад в подавление эффекта вознаграждения от употребления психостимулирующих наркотиков, поскольку уже есть данные о том, что прием метилового аконитина (селективного антагониста α 7-никотиновых рецепторов) ослабляет побуждающий эффект, оказываемый кокаином, предотвращая сенситизацию в растущих уровнях дофамина в вентральном стратуме, вызванных приемом кокаина, а также защищает от нейротоксичности и глиальной активации, вызываемой метамфетамином.

Действия КБД на другие рецепторы также может влиять на поведение, вызванное зависимостью от психостимуляторов. Такие действия включают в себя:

- аллостерическую модуляцию μ - и дельта опиоидных рецепторов, поскольку лечение с помощью КБД вызывает генную экспрессию μ -опиоидного рецептора в прилежащем ядре;
- снижение соотношения субъединичных рецепторов GluA1/2 AMPA в полосатом теле (кокаин увеличивает выброс глутамата, в то время как КБД его снижает в гиппокампальном синапсosome);
- воздействие КБД на GPR3 (GPR3 модулирует ранние фазы процесса привыкания к кокаину);
- КБД действует как агонист пероксисомного гамма-рецептора, поскольку пиоглитазон – агонист данного рецептора – стимулирует снижение поведенческой возбудимости от метамфетамина у мышей и снижает тягу у зависимых от кокаина отдельных людей, желающих вылечиться.

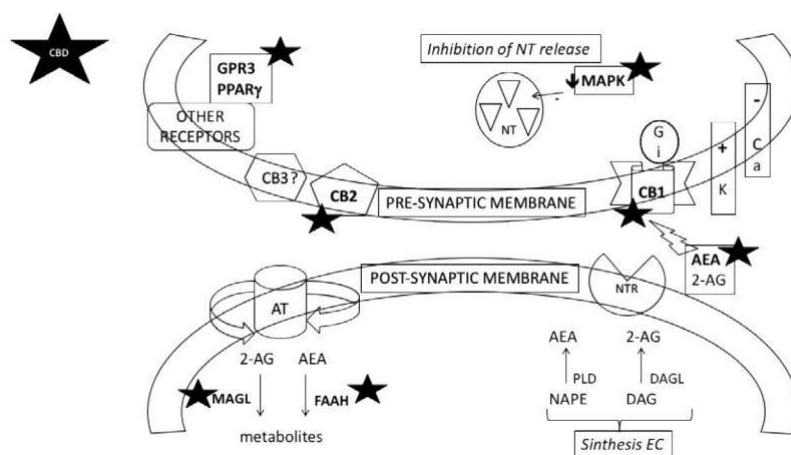


Диаграмма 1. Компоненты каннабиноидного синапса, модулируемые КБД (★)

Два основных эндоканнабиоида (EC), анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерин (2-AG) синтезируются в постсинаптическом нервном терминале. AEA производится в результате гидролиза N-арахидонил фосфататидилетаноламина (NAPE), который катализируется энзимной фосфолипазой D (PLD). 2-AG производится особенной диацилглицериновой липазой (DAGL) путем метаболизма диацилглицерина (DAG). Эндоканнабиноиды (EC) действуют в основном через каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2, хотя другие рецепторы тоже были идентифицированы в качестве целей для КБД, включая неклонированный CB3-рецептор, GPR3 и пероксисомный пролиферируемый рецептор гамма (PPARg). EC действует как ретроградная сигнальная молекула, которая ингибирует высвобождение классических антероградных нейротрансмиттеров (NT) пресинаптическими депо и связываются с их рецепторами (NT рецептор, NTR). После активации пресинаптических рецепторов CB1 (либо с помощью анандамида (AEA), либо 2-арахидонилглицерина (2-AG)), различные сигнальные трансдукционные механизмы стимулируются через ингибиторные G-протеины. КБД снижает активность протеиновой киназы, как активная митогенпротеиновая киназа (MAPK), модулирует ионные каналы (стимуляция калийных и ингибирование кальциевых каналов) и ингибирует высвобождение нейромедиаторов. Действие эндоканнабиноидов ограничено переносчиком (AT), который абсорбирует анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерин (2-AG) в постсинаптическую клетку. AEA разлагается амидогидролазой жирных кислот (FAAH), а 2-AG разлагается моноацилглицерин липазой (MAGL). Результаты показали, что КБД способен модулировать передачу анандамида, рецепторы CB1 и CB2, рецепторы GPR3 и PPARg и активность энзимов FAAH и MAGL.

На молекулярном уровне, способность повлиять на работу киназы может быть одним из механизмов, лежащих в основе действия КБД на эффекты, оказываемые психостимулирующими наркотиками. Авторы одного из исследований на мышах утверждают, что превентивный эффект КБД возможно возникает посредством активации mTOR пути с последующим снижением выброса глутамата. По результатам другого исследования ингибирование mTOR/p70S6K пути заблокировало воздействие КБД на вызванную приемом амфетамина психомоторную сенсбилизацию и пропульсивный ингибирующий дефицит.

К тому же, у принимавших амфетамин мышей, которых лечили с помощью КБД, проявились изменения в экспрессии протеина Wnt (GSK-3, Akt, -катенин) и в сигнальных преобразующих путях mTORC1 (mTOR, p70S6K) в прилежащем ядре. В частности, у принимавших амфетамин крыс, которых лечили КБД (100 ng/0.5 μ L), проявилось снижение фосфорилированного-GSK3 и фосфорилированного-Akt, но увеличение фосфорилированных mTORC1 и p70S6K. Далее, такие же изменения проявились в отношении общего б уровня к общему уровню протеинов в прилежащем ядре. Недавно проведенное исследование также показало, что у мышей, самостоятельно принимавших кокаин и подвергшихся лечению КБД, было увеличение фосфорилиции ERK1/2 и CREB протеинов и повышенная экспрессия BDNF в гиппокампе.

3.3. КБД может реверсировать изменения в иммунной системе и снизить нейровоспаление, вызываемое психостимулирующими наркотиками

Доклинические исследования продемонстрировали, что злоупотребление наркотиками вызывает нейровоспалительные процессы и нарушают глутаматовую гомеостазу посредством взаимодействия с микроглией и астроцитом. Ввиду такого взаимодействия, глиальные модуляторы, антиоксиданты и противовоспалительные препараты демонстрируют терапевтический потенциал при лечении подопытных животных с зависимостью от наркотиков. Нейровоспаление, спровоцированное хроническим воздействием кокаина, влияет на тягу к поиску наркотика, что подтверждается тем фактом, что антагонизм TLR4 рецептора в вентральной тегментальной области понижает склонность к повторному самостоятельному приему кокаина. Схожим образом, повышение цитокинов (α -фактор некроза опухоли (TNF- α) 1 β -интер-лейкинов (IL-1 β), IL-6 и IL-10) в префронтальной коре и гиппокампе инициирует реактивацию предпочтительного условного места, вызываемую употреблением метамфетамина.

В моделях ишемии, нейродегенеративных заболеваний (Альцгеймера, рассеянный склероз), статических повреждений нервов, эпилепсии и шизофрении, КБД снижает воспалительные процессы и повышенную активность в астроглиальных клетках, характерных для этих заболеваний. Однако, результаты исследований действия КБД на процесс нейровоспаления, вызванного приемом наркотиков, довольно скудны. Что касается психостимулирующих наркотиков, есть данные, что инъекция КБД (10 μ /5 μ L) предотвращает реактивацию ПУМ, вызываемую приемом метамфетамина посредством изменения активности цитокинов.

Другие исследования также продемонстрировали, что КБД проявляет нейрозащитные функции к разрушающим последствиям от приема алкоголя в гиппокампе и снижает химическую активность микроглии, которая наблюдается у тех, кто бросает курить. Это позволяет снизить уровни нейровоспалительных маркеров IL1 β в гиппокампе и IFN λ в теменной части коры головного мозга. В соответствии с полученными данными, можно предположить, что КБД может предотвратить деятельность микроглии и нейровоспаление вызванные употреблением кокаина.

3.4. КБД может нивелировать абберантные воспоминания о наркотиках, путем воздействия на процесс консолидации

Высвобождение дофамина, вызванное употреблением кокаина, метамфетамина и других наркотических препаратов, вместе с оказываемыми наркотиками эффектами вознаграждения, усиливает связь между приятным ощущением от употребления и контекстными признаками, которые окружают человека во время приема препаратов. Так, употребление наркотиков вызывает создание абберантных воспоминаний. Даже после длительной абстиненции, оказавшись в пределах знакомых контекстных признаков, у человека активируются воспоминания, тем самым инициируя тягу и часто приводя к рецидиву употребления наркотических препаратов. Несколько исследований продемонстрировали, что манипуляция с процессом консолидации может помочь стереть патологические эмоциональные воспоминания, связанные со страхом и употреблением наркотиков.

В экспериментах по консолидации воспоминаний, связанных с употреблением наркотиков, те активировались путем восстановления контекстных признаков окружающей среды, ассоциируемых с приемом наркотиков. После активации с помощью фармакологического или поведенческого лечения во время консолидации исходные воспоминания о приеме наркотика заменялись другими воспоминаниями.

Доклиническое исследование продемонстрировало, что прием КБД сразу после реактивации ПУМ, ассоциируемого с более ранним употреблением кокаина, позволил нарушить процесс консолидации воспоминаний, что было подтверждено отсутствием результатов эффективности воздействия на подопытных стрессовых ситуаций или контекстных признаков. Авторы исследования указывают, что результаты позволяют предположить, что «КБД обладает терапевтическим потенциалом в ослаблении контекстуальных воспоминаний, ассоциируемых с приемом наркотиков, и, вследствие этого, снижает риск рецидива».

Различные исследования подтверждают, что КБД регулирует обработку эмоциональных воспоминаний. До настоящего времени эффекты воздействия КБД на воспоминания, вызванные страхом, изучались более тщательно, нежели эффекты воздействия на воспоминания, связанные с приемом наркотиков в доклинических исследованиях и с участием людей. Имеющиеся результаты исследований позволили идентифицировать нейрорегуляторные механизмы воздействия КБД на эмоциональную память, путем нарушения или блокирования процесса консолидации воспоминаний. Оба процесса проходят благодаря активации эндоканнабиноидной системы, вызванной стимуляцией анандамидами рецепторов CB1/CB2 в теменной области, мозжечковой миндалине, гиппокампе и прилежащем ядре. Таким образом, можно предположить, что блокада консолидации наркотических воспоминаний является непосредственным последствием оказываемого КБД воздействия на эндоканнабиноидную трансмиссию посредством активации анандамидом рецепторов CB1 и CB2. Уничтожение воспоминаний, связанных с употреблением наркотиков, может быть механизмом, лежащим в основе терапевтического потенциала КБД при лечении зависимости от психостимулирующих веществ.

3.5. КБД может реверсировать возникновение когнитивного дефицита, вызываемого приемом психостимулирующих наркотиков

Хроническое употребление психостимулирующих наркотиков ассоциируется с когнитивным дефицитом внимания, памяти и исполнительных функций. Их лечение и восстановление может предотвратить возникновение рецидива. КБД продемонстрировал прокогнитивные свойства в доклинических исследованиях. В опытах над мышами, после предварительного их лечения КБД дозами по 20 мг/кг в течение 10 дней позволило облегчить задачу распознавания новых предметов и увеличил увеличение познавательных маркеров, таких как BDNF проявление и нейронной исходной пролиферации в гиппокампе. КБД притупил когнитивные нарушения, вызываемые ТГК, при выполнении задачи по распознаванию объектов, устранил нарушения памяти, вызванные абстиненцией от никотина, а также устранил нейровоспалительный процесс и нарушение нейрогенеза, вызванного когнитивным дефицитом. Двустороннее открытое клиническое испытание с участием людей, регулярно принимающих каннабис, показало, что при приеме участниками испытаний КБД в дозах 200 мг ежедневно в течение 10 дней позволило повысить внимание, улучшить память и речевое восприятие. Однако необходимо провести дополнительные клинические исследования для оценки способности КБД устранять когнитивный дефицит, вызываемый хроническим приемом кокаина и метамфетамина.

3.6. С помощью КБД можно лечить психические расстройства, возникшие в результате приема психостимулирующих препаратов

КБД показал свою ценность при лечении огромного количества заболеваний и расстройств, включая стресс, психоз, депрессию, проблемы со сном и аппетитом. Способность КБД облегчить умственную симптоматику может стать основанием для его применения в лечении зависимости от психостимулирующих препаратов.

Стресс является одной из переменных окружающей среды, которую ассоциируют с началом употребления наркотиков, продолжением употребления и рецидивом. Именно стресс является одной из целей при лечении заболеваний, связанных с употреблением психостимулирующих веществ. КБД может считаться новым видом фармакотерапии с потенциалом по снижению сопровождаемого употреблением кокаина и других наркотиков стресса, тяги к их поиску и употреблению. Продолжительное лечение с помощью КБД в лабораторных условиях грызунов привело к нейрорегуляторному эффекту в различных парадигмах. КБД позволил снизить окислительный эффект хронического непредсказуе-

мого стресса у мышей. Имеющиеся в настоящий момент данные по исследованиям, приводящимся с участием людей, также подтверждают потенциал КБД в лечении тревожных расстройств, таких как паника, генерализованное и социальное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и расстройство, характеризующееся посттравматическим стрессом. Терапевтический эффект КБД проявляется в ослаблении травматических создающих отвращение воспоминаний, способствуя их стиранию. Как было сказано выше, косвенная активация каннабидиолом CB1 рецепторов в процессе формирования травматической памяти или ее реактивации может облегчить процесс стирания этой памяти. Агонизм 5-HT_{1A} рецепторов возможно также вносит свой вклад в снижении тревожности при приеме КБД. Поскольку паника, расстройства, связанные с посттравматическим стрессом, связаны с зависимостью от наркотиков, ожидается, что улучшение относящихся к стрессу психиатрических условий в результате может привести к снижению употребления самих психостимулирующих наркотиков. Так, лабораторные исследования с участием грызунов и людей выявили схожий с нейролептическим эффектом эффект КБД, который возможно позволит лечить расстройства, связанные со стрессом. Стоит все же отметить, что необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить механизмы, лежащие в основе терапевтического потенциала КБД.

Импульсивное и компульсивное поведение также являются результатом прогрессирующих расстройств, связанных с приемом наркотических средств. В лабораторных исследованиях было выявлено, что КБД предотвращал развитие высокой импульсивности у крыс, имеющих зависимость от алкоголя. КБД также показал способность ингибировать компульсивное поведение, что было продемонстрировано в тестах на мышах.

Существует четкая зависимость между употреблением психостимуляторов и психозом. КБД обладает антипсихотическим свойством и может снизить воздействие и когнитивный дефицит, связанный с шизофренией. Действие происходит в основном посредством ослабления эндоканнабиноидных сигналов и антагониста рецептора CB₁, снижения глиальной активности и нормализации молекулярных и нейронных изменений, возникающих в мезолимбической системе. Один из авторов исследования, Hudson, также предполагает, что КБД может предотвратить приобретение эмоциональных воспоминаний и реверсировать относящиеся к шизофренической патологии, поскольку стимуляция CB₁ рецепторов в вентральном гиппокампе потенцирует формацию эмоциональной памяти. Для тестирования антипсихотической эффективности КБД во время исследований на грызунах и приматах была использована импульсное ингибирование (ИИ) акустического рефлекса на резкий звук, парадигма, которая моделирует сенсорно-двигательный дефицит, наблюдаемый при различных нейропсихиатрических расстройствах. Прием КБД позволял реверсировать возникновение данного дефицита, вызываемого антагонистами N-метил d-аспартат рецепторов. Схожим образом, КБД оказывал эффект на прилежащее ядро, эффект, который блокируется mTOR/p70S6K путями в этой части головного мозга. В совокупности полученные результаты доказывают полезность использования КБД при лечении таких неврологических заболеваний как шизофрения и зависимость от наркотических средств, оказывающих влияние на сенсорно-моторную систему.

Существует связь между зависимостью от наркотиков и депрессией. Логично будет ожидать, что лечение депрессивных симптомов, таких как безнадежность и эмоциональная анестезия, помогут и в борьбе с зависимостью. В экспериментах над грызунами КБД оказывал антидепрессивный эффект во время тестов, в котором грызунов заставляли плыть, подвешивали за хвост, давали сахарин или сахарозу. Косвенная активация CB₁ рецепторов в вентральной области префронтальной части головной коры, стимуляция серотониновых и 5-HT_{1A} рецепторов, усиленная корковая 5-HT/глутамат нейротрансмиссия и усиленные BDNF- TrkB-mTOR сигналы в мозжечковой миндалине, средней префронтальной части головной коры и гиппокампе – все это было результатом антидепрессантного воздействия КБД.

4. Заключение

Результаты доклинических исследований указывают на то, что КБД обладает терапевтически-ми свойствами, которые могут оказать воздействие на имеющуюся зависимость от приема кокаина и метамфетамина, а некоторые исследования с участием людей показали, что КБД может быть эффективен при лечении зависимости от крэка. КБД показал, что способен снижать воспалительные

процессы и припадки, вызываемые приемом кокаина, а в некоторых доклинических моделях показал эффективность в борьбе с зависимостью от амфетамина, кокаина и метамфетамина. Важно отметить, что непродолжительный прием КБД оказывает длительный превентивный эффект на желание человека вновь найти возможность употребить кокаин или метамфетамин. Стоит отметить, что эффективность КБД зависит от многих факторов, включая дозировку и график приема препарата (одноразовый прием или регулярный, до приема психостимулирующего наркотика, совместно, или после), тип наркотического вещества (кокаин, амфетамин или метамфетамин), условия (парадигмы), в которых проводилась оценка зависимости от психостимулирующего вещества и сами изучаемые процессы (приобретение, угасание, возврат и консолидация). В парадигме самостоятельного приема, КБД показал более высокую эффективность по блокированию «восстановления», чем в парадигме приобретения или регулярного самостоятельного приема наркотического вещества. КБД оказался более эффективным в акселерации процесса угасания зависимости или в нарушении консолидации, чем при блокировании желания вернуться к известному месту употребления кокаина или метамфетамина. КБД предотвратил возникновение признаков восстановления ПУМ от приема кокаина. Факты роли КБД в регулировании эмоциональной памяти подтверждаются отсутствием тяги у подопытных к поиску кокаина, вызванного стрессом. Способность КБД оказывать влияние на блокирование желания повторного приема метамфетамина наблюдалась при высоких дозах либо в низких при введении его через кровь. КБД показал сравнительную эффективность в прерывании вознаграждающих и восстанавливающих эффектов психостимулирующих наркотиков.

Употребление наркотических средств сопровождается компульсивным желанием продолжать принимать их и потерей контроля над самим процессом употребления. По этой причине, в области доклинических исследований, КБД необходимо оценить в экспериментальных моделях по наркотической эскалации, которые бы лучше смоделировали ситуацию, когда у наркомана уже выработалась модель компульсивного потребления, и он желает получить лечение. Дополнительные исследования с участием людей должны помочь оценить эффективность влияния КБД на негативные последствия абстиненции у тех, кто ранее регулярно употреблял кокаин и метамфетамин. В настоящий момент проводится ряд лабораторных исследований. Также необходимы дополнительные исследования механизма действия терапевтического потенциала КБД на зависимость от психостимуляторов. КБД обладает важным свойством по реверсии вызванных психостимулированием альтераций в дофаминовой мезолимбической системе и минимизации повреждений от воспалений, вызываемых кокаином и метамфетамином. Однако в этой области нужно провести дополнительные исследования.

Как КБД может снизить зависимость от кокаина и метамфетамина

Нормализация вызванных приемом наркотиков изменений в дофаминовой мезолимбической системе	Модуляция каннабиноидной системы	Модуляция других нейротрансмиттерных систем	Модуляция сигнальных трансдукционных путей	Реверсирование нейровоспаления, вызванного наркотиками
<p>↓ гиперреактивность системы вознаграждения</p> <p>↓ тирозин гидроксилаза (вентральная область)</p> <p>↓ Окислительный стресс (прилежащее ядро (ПЯ))</p> <p>↓ Частота выбросов дофамина (вентральная область)</p> <p>↑ Дофамин и аденозин (прилежащее ядро)</p> <p>↑ C-fos экспрессия (прилежащее ядро)</p> <p>Частичный агонист дофамина D2R</p>	<p>↓ CB1R (ПЯ)</p> <p>↑ CB1R (гиппокамп)</p> <p>↑ CB2R (ПЯ)</p> <p>Косвенная активация CB1R (префронтальная кора головного мозга)</p> <p>Инверсивный агонист или антагонист CB1R</p>	<p>↓ μ-OR (ПЯ)</p> <p>Алlostерическая модуляция μ – и дельта-OR</p> <p>↓ глутамат (гиппокамп)</p> <p>↓ GluA1/2AMPA (полосатое тело)</p> <p>↑ 5-НТ/Глутамат (кора г.м.)</p> <p>↑ 5-НТ агонист 5-НТ1AR</p> <p>Ингибирование 7-nAChR</p>	<p>↑ Wnt (GSK-3, Akt, -катенин) (ПЯ)</p> <p>↑ mTORC1 (mTOR, p70S6K (ПЯ))</p> <p>↑ MAPK, ERK1/2 и CREB (гиппокамп)</p> <p>↑ BDNF (Гиппокамп)</p> <p>↑ BDNF-TrkB-mTOR (мозжечковая миндалина, средняя префронтальная часть головной коры и гиппокамп)</p> <p>↑ нейронный прогенетивная пролиферация (гиппокамп)</p>	<p>↓ провоспалительный эффект</p> <p>↓ глиальная активность</p> <p>↓ IL-1β, IL-6 и iL-10 (Префронтальная часть головного мозга)</p> <p>↓ TNF-α, IL-1β и IL-6 (гиппокамп)</p> <p>Агонист PPARγ</p>

Диаграмма 2. CB1R – каннабиноидный рецептор первого типа, CB2R – каннабиноидный рецептор второго типа, μ-OR, дельта-OR – опиоидные рецепторы, 5-НТ1AR – серотониновый рецептор А типа; 7-nAChR – никотиновый ацетилхолиновый рецептор 7 типа, GSK3 – гликоген синтаза киназа-3; Akt: протеин киназа В, mTORC1 – рапамициновый комплекс 1, MAPK – протеин киназа, активированная митогеном, ERK1/20 – Внеклеточная регулируемая сигналом киназа 1 и 2 типа, BDNF – нейротрофический фактор в головном мозге, TrkB – тропомиозиновый рецептор киназы В, IL – интерлейкин; TNF-альфа фактор некроза опухоли, PPARγ – гамма пероксисомный рецептор.



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).