

Терапевтические перспективы применения каннабидиола при алкоголизме и повреждениях печени и мозга, связанных с алкоголем

Вступление: каннабидиол (КБД) - это естественный компонент каннабиса, который обладает обширными и сложными иммуномодулирующими, антиоксидантными, анксиолитическими и противоспи-лептическими свойствами. Многие экспериментальные данные предполагают, что КБД может использоваться для различных целей **при синдроме алкогольной зависимости (САЗ)**, и связанными с алкоголем повреждениями мозга и печени.

Цель: Основываясь на результатах экспериментальных исследований обосновать использование КБД для лечения людей с САЗ.

Методы: описательный обзор исследований, относящихся к оценке эффективности КБД в снижении потребления алкоголя или по улучшению любого аспекта токсичности, связанной с алкоголем, при САЗ.

Результаты: экспериментальные исследования показывают, что КБД снижает общий уровень употребления алкоголя в экспериментах с животными, снижая количество потребляемого этанола, мотивацию к этанолу, рецидивы, беспокойство и импульсивность. Кроме того, КБД снижает связанный с алкоголем стеатоз и фиброз в печени за счет уменьшения накопления липидов, стимуляции аутофагии, модуляции воспаления, снижения окислительного стресса и индукции гибели активированных звездчатых клеток печени. Наконец, благодаря своим антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствам, КБД уменьшает повреждения мозга, вызванные алкоголем, предотвращая потерю нейронов.

Выводы: КБД может снизить потребление алкоголя у субъектов с САЗ. Любые другие заявления требуют проведения испытаний на людях. КБД может улучшить состояние печени и нейрокогнитивных функций у субъектов с САЗ, независимо от индивидуальных особенностей употребления алкоголя, уменьшая процессы стеатоза в печени и уменьшая повреждения мозга, вызванные алкоголем. Это может открыть путь к тестированию новых подходов к снижению вреда при САЗ, защищающих органы субъектов с САЗ.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром алкогольной зависимости (САЗ) – это аддиктивное расстройство, характеризующееся по-степенной потерей контроля над употреблением алкоголя. САЗ характеризуется несколькими клиническими критериями, такими как толерантность к алкоголю, абстинентный синдром, тягу, а также медицинские и психосоциальные последствия. САЗ – тяжелое заболевание. Ежегодно САЗ вызывает более 3 миллионов смертей во всем мире, что составляет 5% всех смертей (Всемирная организация здравоохранения, 2018). В частности, на организм субъектов с САЗ могут влиять такие последствия повторяющегося злоупотребления алкоголем, как алкогольная болезнь печени (АБП) и алкогольное повреждение мозга (АПМ).

АБП – это прогрессирующее заболевание, которое начинается с увеличения количества жира в печени – процесс, называемый стеатозом, и развивается до прогрессирующей потери клеток, фиброза и печеночной недостаточности – процесс, называемый циррозом печени (O’Shea и др., 2010). АБП может привести к тяжелой печеночной недостаточности и является основным фактором риска заболевания раком печени. В общем, поражение печени, связанное с алкоголем, является причиной 493 300 смертей ежегодно и 14 544 000 лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY), что составляет 0,9% всех смертей и 0,6% всех DALY во всем мире (Rehm и др., 2013). У больных АБП предотвращение перехода от стеатоза к циррозу является основной целью лечения, и для этого обычно требуется остановить или резко сократить среднее количество потребляемого алкоголя в долгосрочной перспективе (Европейская ассоциация по изучению печени и др., 2018). Алкогольное повреждение мозга – также является следствием САЗ. У больных снижаются объемы серого вещества и толщина коры головного мозга, а также увеличиваются объемы желудочков по сравнению с соответствующими здоровыми органами (Bühler and Mann, 2011). Наиболее значительные сокращения объемов серого вещества наблюдаются в кортикостриатально-лимбических цепях, включая островок, верхнюю височную извилину, дорсолатеральную префронтальную кору, переднюю поясную кору, полосатое тело и таламус (Bühler and Mann, 2011). Что приводит к нарушению когнитивных функций, связанных с этими областями мозга (например, исполнительные функции, рабочая память, распознавание эмоций или долговременная память) (Stavro и др., 2013). Как правило, при отказе от алкоголя, нарушенные функции начинают быстро восстанавливаться в значительной степени в течение первых недель или месяцев воздержания от алкоголя, но не во всех случаях (Stavro и др., 2013; Schulte и др., 2014). Точно так же восстановление структурных изменений мозга может сильно варьироваться в зависимости от областей мозга и индивидуальных особенностей (Durazzo и др., 2015; Zou и др., 2018). Как алкогольная болезнь печени, так и алкогольное повреждение мозга связаны с воспалительными процессами, вызванными алкоголем (Mandrekar and Ambade, 2014; Neupane, 2016). Недостаточная эффективность (на уровне популяции) имеющихся лекарственных препаратов, направленных на полный отказ или снижение количества употребляемого алкоголя, у больных САЗ, показывает необходимость новых терапевтических перспектив (Rolland и др., 2016; Soyka and Müller, 2017). Более того, никогда не изучалось ни одно лекарство для уменьшения вреда, оказываемого алкоголем, ни на мозг, ни на печень.

Каннабидиол (КБД) является естественным компонентом *Cannabis sativa*. В отличие от тетрагидроканнабинола (ТГК), КБД не обладает психотомиметическими свойствами. Однако КБД оказывает несколько важных эффектов на центральную нервную систему, включая анксиолитическое, антипсихотическое (Iseger and Bossong, 2015), обезболивающее и противоэпилептическое действие (Campos и др., 2016; Lee и др., 2017). В связи с этим спрей для слизистой оболочки рта с КБД и ТГК в соотношении 1:1 (SATIVEX®, GW Pharmaceuticals) был одобрен в Канаде для лечения спастичности при рассеянном склерозе (Keating, 2017) с 2005 года и в настоящее время одобрен в 22 странах.

Совсем недавно КБД был одобрен в США для профилактики судорог при синдромах Драве и Лен-нокса-Гасто, и поэтому очень скоро будет доступен для клинической практики (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, 2018). Благодаря воздействию на когнитивные процессы и регуляцию тревожности, КБД также все чаще рассматривается как потенциальное средство лечения других психоневрологических расстройств, включая тревогу, депрессию и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (Campos и др., 2016; Lee и др., 2017). Помимо воздействия на мозг, КБД системно действует на весь организм благодаря своим комплексным иммуномодулирующим и антиоксидантным свойствам (Booz, 2011). Это повысило интерес к КБД при различных воспалительных или иммунологических заболеваниях, таких как рак (Massi и др., 2013), нейродегенеративные заболевания (Fernández-Ruiz и др., 2013; Karl и др., 2017), колит (Jamontt и др., 2010), сердечно-сосудистые заболевания (Stanley и др., 2013) и диабет (Gruden и др., 2016).

КБД является слабым, неконкурентоспособным, отрицательным аллостерическим модулятором рецепторов каннабиноида-1 (CB1) (Pertwee, 2008; Laprairie и др., 2015; Tham и др., 2019), однако большая

часть фармакологического действия КБД кажется основывается на механизмах, не связанных с рецепторами каннабиноидов. Например, молекулярные механизмы, с помощью которых КБД предотвращает судороги, в настоящее время обсуждаются, но было идентифицировано несколько потенциальных молекулярных мишеней, отличных от каннабиноидных рецепторов. В частности, КБД является частичным антагонистом G-белкового рецептора 55 (GRP55), идентифицированного как эндоканнабиноидная мишень (Ryberg и др., 2009), который может участвовать в снижении возбудимости нейронов за счет действия на гамма-аминомасляную кислотно-ергическую (ГАМКергическая) нейротрансмиссию (Devinsky и др., 2014; Musella и др., 2017; Chen и др., 2018). КБД также регулирует гомеостаз кальция (Ca^{2+}), воздействуя на запасы митохондрий (Ryan и др., 2009), и блокирует активируемые низким напряжением (Т-типа) Ca^{2+} каналы, модулируя внутриклеточные уровни кальция (Ross и др., 2008). Другие гипотезы включают ингибирование гидролиза анандамида посредством амидгидролазы жирных кислот (ГАЖК) (Watanabe и др., 1998; Massi и др., 2008; Leweke и др., 2012), активацию рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ) (Devinsky и др., 2014), положительную аллостерическую модуляцию рецепторов серотонина 1A (рецепторы 5-HT_{1A}) (Rock и др., 2012), активацию временного рецепторного потенциала ваниллоидного типа 1 (TRPV1) и уменьшение обратного захвата аденозина через увеличение уровней аденозина (Carrier и др., 2006; Жорницкий, Потвин, 2012).

Системные иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства КБД, по-видимому, основаны на сложных механизмах. КБД воздействует на многие клеточные пути воспаления, такие как путь ядерного фактора каппа-легкой цепи-энхансера активированных В-клеток (NF- κ B) (Rajesh и др., 2010; Juknat и др., 2012; Khaksar and Bigdeli, 2017), а также интерферон- β / сигнальный преобразователь и активатор пути транскрипционных белков (IFN β / STAT) (Juknat и др., 2012). Посредством активации аденозинового рецептора A_{2a} и ингибирования обратного захвата аденозина (Carrier и др., 2006; Castillo и др., 2010) КБД может модулировать активность множества воспалительных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги или Т-клетки. КБД также снижает выработку медиаторов воспаления, таких как интерферон-с (IFN-с), интерферон- γ (IFN- γ) (Lee and Erdelyi, 2016), фактор некроза опухоли α (TNF- α) (Magen и др., 2009; Rajesh и др., 2010; Khaksar, Bigdeli, 2017; Wang и др., 2017), интерлейкин (IL)-1 β (IL-1 β) (Pazos и др., 2013; Wang и др., 2017), IL-6 (Lee and Erdelyi, 2016) и экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1) и молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM1) (Rajesh и др., 2010). Кроме того, КБД снижает активацию участвующих в апоптозе факторов таких как каспаза 9 (Castillo и др., 2010) и каспаза 3 (Iuvone и др., 2004; Rajesh и др., 2010; Da Silva и др., 2014; Santos и др., 2015). КБД стимулирует противовоспалительные цитокины IL-10 (Kozela и др., 2017). Наконец, КБД активирует PPAR- γ , ядерный рецептор, который играет центральную роль в регуляции метаболических и воспалительных клеточных процессов, также ведущих к апоптозу (O'Sullivan and Kendall, 2010).

Благодаря своему разнообразному воздействию на мозг и на системное воспаление КБД имеет ряд дополнительных терапевтических применений при САЗ. Во-первых, КБД может помочь пациентам с САЗ снизить количество потребляемого алкоголя. Во-вторых, модулируя воспалительные процессы в печени, КБД может уменьшить вызванный алкоголем стеатоз и фиброз печени, что делает его новым средством снижения вреда среди пациентов с САЗ, особенно среди тех, кто все еще много пьет. В-третьих, КБД может снизить повреждения мозга, вызванные алкоголем. Цель этого повествовательного обзора — предложить исчерпывающий обзор имеющихся данных об этих трех применениях КБД для больных САЗ или на моделях с животными, а также обсудить, какими должны быть следующие шаги исследования по этим темам.

МЕТОДЫ

Описательный обзор был проведен после систематического поиска в PubMed с использованием следующего алгоритма: «каннабидиол И (алкоголь ИЛИ этанол)». На основании 143 исследований, опубликованных в период с 1974 г. по июнь 2018 г., в настоящий обзор было включено 26 оригинальных исследований. Дополнительные статьи, полезные для обоснования обзора, были отобраны из списка

литературы изначально выбранных исследований или с использованием результатов независимого поиска на PubMed.

Результаты разделены на три независимых раздела: каннабидиол для снижения количества употребляемого алкоголя, каннабидиол для уменьшения воспаления печени, связанного с алкоголем, и каннабидиол для уменьшения связанных с алкоголем повреждений мозга.

КАННАБИДИОЛ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА УПОТРЕБЛЯЕМОГО АЛКОГОЛЯ

Влияние КБД на употребление алкоголя при САЗ было протестировано в доклинических исследованиях при разных условиях таких как, употребление этанола при выборе из двух бутылок, оперантных условиях самоуправления, и поведенческая сенсibilизация.

На данный момент были опубликованы четыре основных исследования, которые предоставляют исчерпывающие и согласованные доказательства того, что у грызунов КБД может снизить потребление этанола, мотивацию к этанолу, рецидивы, а также связанные с потреблением этанола уровни тревожности и импульсивности.

Первое исследование на самцах мышей C57BL / 6J, штамма предпочитающих этанол, продемонстрировало, что введение КБД снижает усиливающие свойства, мотивацию и рецидивы этанола (Viudez-Martínez и др., 2018). Возрастающие дозы КБД (30, 60 и 120 мг/кг), вводимые внутривентрикулярно (ip), постепенно снижали как предпочтение этанола (с 75% до 55%), так и потребление (примерно с 6 г чистого этанола/кг массы тела/день до 3,5 г/кг/день) в парадигме выбора из двух бутылок (вода против 8% раствора этанола). Результаты были подтверждены в оперантной парадигме, в которой мыши должны были нажать на рычаг, чтобы получить доступ к 36 мл 8% раствора этанола. В оперантной парадигме животные должны были работать (нажимать на рычаг), чтобы получить доступ к этанолу; это полезно для оценки мотивации к употреблению этанола, поскольку экспериментатор может увеличить цену (усилия). В контексте этой оперантной парадигмы, которая включает фазу угасания сахарина, введение подкожной (п/к) композиции микрочастиц с контролируемым высвобождением КБД (30 мг/кг/день, п/к) значительно уменьшило количество активных нажатий на рычаг примерно на 40% в режиме один к одному (для получения этанола требуется одно нажатие), а также более требовательный режим с три к одному (для получения этанола требуется три нажатия). Он также снизил мотивацию к употреблению этанола примерно на 50% и вероятность рецидива примерно на 30% после внутривентрикулярного введения дозы 120 мг/кг во время сессии экстинкции (без этанола и связанных с ним сигналов). Это не повлияло на мотивацию к употреблению воды. Кроме того, КБД уменьшил ги-потермию, вызванную этанолом, на 3,0 г/кг и судороги, вызванные обработкой этанолом, на 4,0 г/кг, но не оказал никакого влияния на концентрацию этанола в крови. Лечебный эффект КБД был связан с изменениями в экспрессии генов, тесно связанных с САЗ. Однократное введение КБД (30 мг/кг/день, п/к) во время перорального самостоятельного введения этанола снижает экспрессию генов *Orpm1*, *GPR55* и рецептора *CB1* в прилежащем ядре (NAc), тогда как экспрессия рецептора *CB2* повышается; он также снижает экспрессию гена, кодирующего тирозингидроксилазу (TH), в вентральной тегментальной области (VTA). Во втором исследовании те же авторы протестировали действие КБД (20 мг/кг, под-кожно), налтрексона (0,7 мг/кг, перорально) и их комбинации на самцах мышей C57BL / 6J, используя ту же оперантную парадигму (Viudez-Мартинес и др., 2018). Они обнаружили, что сочетание КБД и налтрексона снижает потребление этанола и мотивацию пить этанол более эффективно, чем любое лекарство, вводимое отдельно. Экспрессия гена рецептора 5-HT_{1A} была снижена в ядре дорсального шва после лечения КБД.

Третье исследование было проведено на самцах крыс Wistar с использованием оперантного обусловливания, в котором животные нажимали рычаг, чтобы получить 10% раствор этанола в течение 30-минутных сеансов (Gonzalez-Cuevas и др., 2018). КБД вводили трансдермально (концентрация геля:

2,5 г КБД/100 г геля), чтобы избежать низкой пероральной биодоступности (~ 6%) и превращения в психоактивные каннабиноиды в желудочной жидкости. Трансдермальный КБД обеспечивает стабильные и устойчивые уровни КБД в плазме. Крысы тренировали в течение 2 недель с уменьшением дозы сладкого раствора, затем тренировали в течение 10 дней по графику с фиксированным соотношением один к одному и, наконец, проводили сеансы экстинкции (то есть сеансы без этанола и связанных с этанолом сигналов).

Также был протестирован эффект от 15 мг/кг КБД (каждые 24 часа в течение 7-дневного лечения) при восстановлении, вызванном либо контекстом, либо фармакологическим стрессом (йохимбин 1,25 мг/кг внутривнутрибрюшинно) или физическим стрессом (footshock). КБД показал снижение (на ~50%) количества ответов во время восстановления, вызванного контекстом на сеансах в 1, 4 и 7 дни лечения. Этот эффект можно считать длительным, поскольку снижение на 50% все еще было заметно через 3, 18, 48 и даже 138 дней (сеансов) после начала лечения. Поскольку еще одним полезным эффектом от лечения КБД может быть снижение общего уровня беспокойства, авторы также протестировали его действие в приподнятом крестообразном лабиринте на крысах, которые потребляли этанол, и крысах, ранее не получавших этанол. КБД (15 мг/кг) снизил тревожность в обеих группах. Эффект КБД действительно кажется специфичным для САЗ, поскольку он не повлиял на поиск вознаграждения, при мотивации сладким. Более того при САЗ у людей наблюдается повышенная импульсивность, что является фактором риска рецидива. Интересно, что авторы протестировали влияние КБД (15 мг/кг) на импульсивность у крыс с историей потребления этанола, используя задачу с отсроченным вознаграждением (сравнение предпочтения большого отложенного вознаграждения и небольшого мгновенного). Предпочтение отложенного большого вознаграждения было значительно ниже у крыс с этанолом в анамнезе, по сравнению с крысами, не получавшими этанол, и этот эффект был полностью отменен КБД.

В четвертом исследовании на самцах мышей проверялось влияние КБД на поведенческую сенсibilизацию к моторным стимулирующим эффектам этанола (Filev и др., 2017). Изучая поведенческую сенсibilизацию в экспериментах на животных, можно определить значимость сенсibilизации как стимула в контексте наркотической зависимости. Сенсibilизация к моторно-стимулирующим эффектам этанола может отражать сенсibilизацию к мотивации употребления этанола во время развития зависимости и может иметь особое значение во время эскалации употребления наркотиков и во время рецидива, поскольку это очень длительное явление (даже после длительного воздержания). Сенсibilизация считается первым шагом к нейропластичности, связанной с лекарственной зависимостью, и может имитировать переход от употребления к злоупотреблению и зависимости. В этом исследовании прием КБД (2,5 мг/кг) не влиял на фазы приобретения и экспрессии зависимости.

Доклинические данные показывают, что КБД представляет значительный терапевтический интерес при САЗ и может оказывать существенное влияние на уровни потребления алкоголя у людей с САЗ, поскольку он эффективен при различных аспектах заболевания (потребление, мотивация, рецидив, беспокойство и импульсивность). Однако следует отметить, что нет доступных данных об эффективности КБД в более актуальных САЗ экспериментах с животными, таких как эксперимент с запоем (Jeanblanc и др., 2018; Jeanblanc и др., 2019) или в экспериментах, которые используют более хронические воздействия этанола и поведение, связанное с зависимостью (потеря контроля над потреблением, компульсивное потребление этанола, повышенная мотивация) (Meinhardt и Sommer, 2015). Остается неизвестным эффективность КБД в экспериментах с животными, в пост зависимом состоянии, в котором крысы пьют этанол в течение месяцев и подвергаются воздействию паров этанола, чтобы вызвать зависимость.

КАННАБИДИОЛ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫХ АЛКОГОЛЕМ

Исследования на животных также показали, что КБД может значительно уменьшить стеатоз и фиброз печени, которые вызваны как хроническим, так и чрезмерным приемом этанола, на основе его антиоксидантных, иммуномодулирующих и липидных свойств регуляции метаболизма.

У крыс и мышей, получавших этанол, печеночные клетки (Lim и др., 2011) КБД запускал активацию стрессовой реакции эндоплазматического ретикулаума, что приводило к избирательной гибели активированных звездчатых клеток печени (ЗКП) за счет активации инозитол-фермента, регулирующего сигнал апоптоза N-концевой киназы c-Jun (IRE1 / ASK1 / JNK). Однако, КБД не влиял на ЗКП у контрольных крыс. ЗКП участвуют в развитии и прогрессировании цирроза печени. По мере увеличения активации ЗКП происходит избыточное производство коллагена I типа, что приводит к прогрессирующему фиброзу печени. Механизм активации этого пути не зависел от каннабиноидных рецепторов, что позволяет предположить, что действие КБД на стеатоз печени, вызванный алкоголем, не опосредуется этим специфическим фармакологическим путем.

В другом исследовании было указано, что КБД уменьшает повреждения печени, вызванные переизбытком и алкоголем (Yang и др., 2014). Мышей принудительно кормили этанолом (30% в физиологическом растворе, 4 г/кг) каждые 12 ч в течение 5 дней. Затем их разделили на две группы. За 30 минут до каждого введения желудочного зонда с этанолом мышам давали либо КБД (5 мг/кг), либо раствор (Tween 80 2% saline). В итоге мышей умерщвляли. Анализ печени после вскрытия показал что КБД предотвращает увеличение сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), повреждения печени, и значительно ослабляет повышение уровня триглицеридов (ТГ) в печени. КБД также стимулировал аутофагию *in vitro* и *in vivo*, что уменьшало накопление липидов. Наконец, КБД снижает индуцированный этанолом окислительный стресс в печени и предотвращает активацию пути N-терминальных киназ c-Jun (JNK), блокируя увеличение фосфорилирования JNK. Интересно, что введение КБД не повлияло на контрольные клетки, через которые вводили носитель, что указывает на избирательный механизм регуляции. Точно так же КБД не влияет на активацию цитохрома P450 E21 (CYP2E1), который, как предполагается, способствует индукции стеатоза. Это вызывает гипотезу о том, что КБД не действует через этот фармакологический путь.

В эксперименте хронического влияния этанола (Wang и др., 2017) мышам кормили контрольной диетой Либера-ДеКарли в течение 5 дней, чтобы приспособить их к жидкой диете. Впоследствии контрольную группу кормили изокалорийной диетой, в то время как другую группу кормили диетой Либера-ДеКарли, содержащей 5% этанола, в течение 10 дней, чтобы имитировать хроническую интоксикацию этанолом. На 11-й день мышам, получавшим этанол, и мышам, получавшим парное вскармливание, принудительно кормили разовой дозой этанола (5 г/кг) или изокалорийным декстрин-мальтозой.

В течение 11 дней воздействия этанола мышам, получавшим этанол, внутрибрюшинно вводили растворенный КБД (5 или 10 мг/кг) (одна капля Tween 80 на 3 мл 2,5% диметилсульфида в физрастворе). КБД снижал накопление липидов и ТГ в печени, инфильтрацию нейтрофилов и нейтрофил-опосредованное окислительное повреждение и воспаление, а также ослаблял повышение уровней АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке у мышам, получавших этанол. В этой группе КБД модулировал индуцированную этанолом дисрегуляцию многочисленных генов и белков, участвующих в метаболизме и стеатозе печени, таких как ключевые гены пути биосинтеза и окисления жирных кислот, митохондриального пути и фактора транскрипции PPAR- α . Кроме того, в группе мышам, получавших этанол, КБД ослаблял инфильтрацию печеночных нейтрофилов, окислительный и нитративный стресс, снижал несколько маркеров воспаления печени, таких как TNF- α , экспрессию молекулы адгезии E-селектин, провоспалительный хемокин и цитокины, и, таким образом, ослабляя повреждение печени, вызванное хроническим воздействием этанола и переизбытком. Ни один из этих эффектов не был обнаружен у мышам, получавших парное питание.

Таким образом два предыдущих исследования показывают что КБД снижает индуцированное этанолом накопление ТГ в печени. Свойства метаболической регуляции КБД также были продемонстрированы в эксперименте с гепатостеатозом (Silvestri и др., 2015) как *in vitro*, так и *in vivo*. Клетки линии 5 гепатоцитов человека (клетки HHL-5) подвергали воздействию олеиновой кислоты в течение различных периодов времени и в разное время совмещали с тетрагидроканнабиварином (THCV) или КБД. КБД и THCV напрямую снижают уровень накопленных липидов и адипоцитов *in vitro*. Эти результаты впоследствии были продемонстрированы *in vivo*, когда КБД (3 мг/кг) вводили в течение 4 недель мышам, что значительно снизило содержание ТГ в печени. Ни CB1, ни TRPV1 не ингибировали активность КБД, что предполагает механизм, независимый от этих рецепторов.

В итоге, КБД, по-видимому, обладает ценными терапевтическими свойствами при повреждениях печени, вызванных этанолом, благодаря множеству механизмов, таких как снижение окислительного стресса, модуляция воспаления, гибель активированных ЗКП, ответственных за фиброз, стимуляция аутофагии и уменьшение накопления липидов, ответственных за стеатоз. Эти первые результаты, полученные в экспериментах на животных, требуют дальнейших исследований на людях.

КАННАБИДИОЛ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЗГА ВЫЗВАННЫХ АЛКОГОЛЕМ

Пьянство и хроническое употребление алкоголя ответственны за повреждение нейронов в определенных областях мозга, таких как лобная доля, часть лимбической системы и мозжечок (Bühler and Mann, 2011). Более того, алкоголь вызывает множественные когнитивные нарушения, включая дис-функцию памяти и исполнительную функцию (Stavro и др., 2013). Таким образом, нейропротекторные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства КБД могут предотвратить или облегчить некоторые повреждения мозга вызванные алкоголем.

В эксперименте с крысами, которых кормили этанолом, было продемонстрировано, что КБД действует как нейропротекторный антиоксидант (Hamelink, 2008). В этой эксперименте крыс кормили безалкогольной диетой в течение 3 дней. На 4-й день им назначали этаноловую диету (10–12% этанола, 9–12 г/кг/день) каждые 8 часов в течение 4 дней. В то же время крысы получали двойным слепым методом либо КБД (20 или 40 мг/кг) два раза в день, либо другие протестированные нейропротективные вещества, такие как антиоксиданты (бутилированный гидрокситолуол, α -токоферол), N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) (дизоцилпин, нимодипин, мемантин) или диуретики (фуросемид, буметанид, L-644,711). Затем животных умерщвляли и определяли количество дегенерирующих клеток мозга для каждого среза ткани мозга. В конце эксперимента крысы, употреблявшие этанол, потеряли значительное количество нейронов в гиппокампе и энторинальной коре. КБД в диапазоне доз 40 мг/кг, вводимый вместе с этанолом, значительно снижал вызванную этанолом гибель как гранулярных клеток гиппокампа, так и энторинальных кортикальных пирамидных клеток. Кроме того, было продемонстрировано, что КБД обладает антиоксидантным эффектом, сравнимым с бутилированным гидрокситолуолом и токоферолом, что значительно снижает вызванную этанолом гибель нейронов в эксперименте.

В другом исследовании КБД вводили крысам трансдермально для лечения нейродегенерации, вызванной этанолом (Daniel Liput, 2008). Крысам вводили этанол (25% мас./Об.) Или изокалорийную диету каждые 8 ч в течение 4 дней через желудочный зонд. Уровни этанола и КБД в плазме измеряли на 3-й день. Концентрацию КБД в плазме также измеряли в крови туловища, собранной после эвтаназии. Fluoro-JadeB (FJB) использовался для оценки нейродегенерации мозга, извлеченного после эвтаназии.

В первом эксперименте крысы получали КБД путем ежедневного нанесения геля с различными концентрациями КБД (1,0%, 2,5%, 5%). Нейродегенерация была видна по окрашиванию FJB+ в энторинальной коре головного мозга через 4 дня. Группа, обработанная гелем 5% КБД, показала 48,8% снижение количества клеток FJB+, что имело тенденцию к статистической значимости. Во втором экс-

перименте использовалась та же модель отравления этанолом. Каждая группа получала либо только этанол, либо внутривнутрибрюшинно КБД, либо трансдермальную доставку КБД. КБД введенный внутри-брюшинно и трансдермально значительно снижал количество клеток FJB+ в энторинальной коре по сравнению с группой, принимавшей только этанол. Однако этот эффект не достиг статистической значимости при сравнении с контрольной группой..

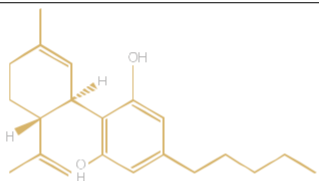



КБД также изучалась в экспериментах с хроническим заболеванием печени, приводящем к печеночной энцефалопатии (Magen и др., 2009). Повреждения желчных протоков (ПЖП) проводили на мышах, чтобы имитировать заболевание желчной печени, вызывающее повышение ферментов печени и фиброз печени, ответственных за когнитивные и двигательные нарушения. КБД (5 мг/кг) вводили внутривнутрибрюшинно. ежедневно в течение 4 недель, начиная с операции. Антагонист аденозиновых рецепторов A2a (A2aR), ZM241385, вводили внутривнутрибрюшинно. в дозе 1 мг/кг. Считается, что A2aR модулирует множество воспалительных клеток и является одним из рецепторов-мишеней КБД. Когнитивные и двигательные функции, оцененные через 3 недели после начала отравления этанолом, были заметно нарушены у мышей ПЖП. КБД значительно улучшил эти ПЖП-индуцированные нарушения за счет подавления экспрессии мРНК рецептора TNF- α 1 (повышенная у мышей ПЖП) и восстановления экспрессии мРНК BDNF (пониженная регуляция у мышей ПЖП).

Наконец, в эксперименте с печеночной энцефалопатией (Avraham и др., 2011) однократная доза тиоцетамида (ТАА) вводилась мышам внутривнутрибрюшинно. (200 мг/кг), чтобы вызвать молниеносную печеночную недостаточность (МПН), в контрольной группе вводили физраствор. Однократная доза КБД (5 мг/кг) или физраствора вводилась через 1 день после ТАА. Неврологические и двигательные функции оценивались на 2 и 3 сутки соответственно. Первую группу мышей умерщвляли на 4-й день, их мозг и печень удаляли для гистопатологического анализа и измеряли уровни ферментов печени в плазме. Когнитивные функции были протестированы на второй группе мышей через 8 дней после индукции печеночной недостаточности, а уровни 5-гидрокситриптамина (5-НТ) в мозге были измерены через 12 дней после начала эксперимента. У мышей в группе ТАА КБД восстановил неврологические и когнитивные функции, нарушенные МПН, и частично восстановил двигательные функции. Также были восстановлены уровни аммиака, билирубина и печеночных ферментов, и даже уровни 5-НТ в мозге.

В заключении, КБД значительно снижает вызванную алкоголем потерю нейронов после хроническо-го воздействия этанола в доклинических исследованиях, возможно, за счет иммуномодулирующих свойств, включая регуляцию церебральной аденозиновой системы и антиоксидантные свойства. Воздействие КБД на клинические нарушения, вызванные этанолом, также было связано со значительным улучшением когнитивных функций.

ВЫВОДЫ

Цель этого обзора состояла в том, чтобы выделить на основе доклинической литературы многообещающие терапевтические применения КБД такие как снижение количества потребляемого алкоголя при САЗ, устранение или предотвращение повреждений печени и мозга вызванных алкоголем. Основные результаты по этим различным темам показаны в таблице представленной ниже. Во-первых, КБД смог снизить мотивацию к алкоголю, рецидивам и глобальный уровень потребления алкоголя у мышей. Во-вторых, КБД уменьшил вызванное алкоголем повреждение печени за счет уменьшения фиброза печени благодаря своим иммуномодулирующим и антиоксидантным свойствам, а также за счет действия на активированные ЗКП, стимуляции аутофагии и регулирования накопления липидов в печени. Наконец, КБД действует как мультимодальный нейропротекторный агент, который может уменьшить повреждения нейронов, вызванные алкоголем, приводящие к когнитивным и двигательным нарушениям у животных. Этот последний эффект может быть связан с антиоксидантными свойствами КБД и иммуномодулирующим действием, возможно, коррелированным с церебральной аденозиновой системой.

 КАННАБИДИОЛ		
для снижения количества употребляемого алкоголя	для снижения повреждений печени вызванных алкоголем	для снижения повреждений мозга вызванных алкоголем
		
Viudez-Martínez A и др., 2018	Lim MP и др., 2011 Yang L и др., 2014 Wang Y и др., 2017 Silvestri c и др., 2015	Hamelink C и др., 2008 Magen и др., 2009 Avraham Y и др., 2011
– снижает экспрессию генов Oprm1, GPR55 и рецептора CB1 и увеличивает экспрессию CB2 – снижает экспрессию тирозингидроксилазы в вентрально тегментальной области – снижает экспрессию гена рецептора 5-HT1A в ядре дорсального шва	– активирует пути IRE1/ASK1/JNK вызывающих смерть ЗКП – стимулирует аутофагию – снижает накопление липидов – модулирует ключевые гены задействованные в стеатозе печени – снижает окислительный стресс – снижает несколько маркеров воспаления печени (TNF- α , экспрессию молекулы адгезии E-селектин, провоспалительные хемокин и цитокины)	– снижает окислительный стресс – регулирует церебрально аденозиновую систему – подавляет экспрессию мРНК рецептора TNF-α 1 – восстанавливает экспрессию мРНК BDNF – восстанавливает уровни 5-НТ в мозге – восстанавливает уровни аммиака, билирубина и печеночных ферментов

Значительно меньше исследований доступно для оценки воздействия КБД на рецепторы каннабиноидов типа 2 (CB2), где может быть другой механизм, участвующий в защитном действии на печень и мозг. Рецепторы CB2 — это каннабиноидные рецепторы, которые в основном экспрессируются в иммунной системе (Lotersztajn и др., 2008). КБД, по-видимому, имеет сложный механизм взаимодействия с рецепторами CB2, действуя как отрицательный аллостерический модулятор (Martínez-Pinilla и др., 2017).

В экспериментальном исследовании с культивированием миофиibroбластов печени и активированными ЗКП из биопсии печени человека (Julien и др., 2005) рецепторы CB2 не были обнаружены в нормальной печени человека, однако они были найдены в цирротической печени. Активация рецептора CB2 привела к антифиброгенным эффектам за счет ингибирования роста, в котором, вероятно, участвует циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), и к увеличению апоптоза за счет регулирования окислительного стресса.

В том же исследовании у мышей, лишенных рецептора CB2, развился усиленный фиброз печени.

Гепатопротекторные свойства рецепторов CB2 были также показаны в экспериментах на мышах с острым гепатитом, индуцированным тетрахлорметаном (Teixeira-Clerc и др., 2010). Активация рецепторов CB2 уменьшает повреждения печени и ускоряет регенерацию печени за счет иммуномодуляции с участием TNF- α , IL-6, матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2) и снижения окислительного стресса.

В другой эксперименте с мышами получавшими алкоголь (Louvet и др., 2011), рецепторы CB2 регулировали поляризацию клеток Купфера, провоцируя переключение с классической провоспалительной программы активации (M1) на альтернативную противовоспалительную (M2). Это в конечном итоге защитило печень от пагубного воздействия алкоголя. Более того, в этом же эксперименте было показано, что рецепторы CB2 уменьшают стеатоз на основе паракринных эффектов клеток Купфера на гепатоциты.

В экспериментах с принуждением к употреблению алкоголя на крысах, специфическая фармакологическая активация рецепторов CB2 спасала вызванную алкоголем нарушенную пролиферацию нервных клеток-предшественников (НКП), тем самым противодействуя вызванному алкоголем повреждению нейронов головного мозга (Rivera и др., 2015).

Однако все эти многообещающие результаты получены только в экспериментах с животными, и в настоящее время нет результатов клинических испытаний, изучающих КБД при САЗ у человека. Однако следует отметить, что в настоящее время в США проводится одно двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. В этом исследовании с целью снижения общего уровня употребления алкоголя пациентам с САЗ дают КБД или плацебо (NCT03252756).

Обладая аналогичным эффектом, как такие препараты, как налмефен (Mann и др., 2016), баклофен (Agabio и др., 2018) или топирамат (Palrasuer и др., 2018), КБД может быть еще одним хорошим кандидатом для снижения потребления алкоголя для людей с САЗ. Кроме того, антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства КБД представляют собой дополнительный интерес, так как могут снизить вреда от САЗ путем уменьшения или даже предотвращения повреждений печени или мозга вызванных алкоголем. Хотя ранее были разработаны определенные фармакологические стратегии снижения вреда при других расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ, в частности, при расстройстве, связанном с употреблением опиоидов, при САЗ не использовалось ни одно лекарство конкретно для уменьшения ущерба вызванного алкоголем.

Более того, КБД, похоже, обладает и другими полезными свойствами, которые до сих пор не оценивались в экспериментах с САЗ, и поэтому не могут быть исследованы в этом обзоре. КБД обладает хорошо известными противосудорожными свойствами: в 2018 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) предоставило одобрение КБД (EPIDIOLEX®, GW Pharmaceuticals) для лечения синдромов Драве и Леннокса-Гасто. Учитывая, что пациенты с САЗ имеют повышенный риск развития судорог, вызванных алкоголем или его отменой, КБД может предотвратить возникновение или снизить тяжесть приступов в этих случаях. КБД также обладает анксиолитическими и обезболивающими свойствами (Carriger и др., 2006; Rock и др., 2012; Mori и др., 2017). Поскольку субъекты с САЗ проявляют тревожные симптомы или хроническую боль чаще, чем субъекты без САЗ (Schuckit and Hesselbrock, 1994; Witkiewitz and Vowles, 2018), КБД может снизить общий уровень тревоги и боли у субъектов с САЗ, что может значительно улучшить качество жизни. Действительно, рецепторы 5-HT, которые, как известно, регулируют тревожность (Ishikawa and Shiga, 2017; Batista and Moreira, 2019; Wang и др., 2019), являются одной из целей КБД (Russo и др., 2005; Pazos и др., 2013) и изучались при САЗ (Underwood и др., 2018). Например, ондансетрон, антагонист рецептора 5-HT₃, продемонстрировал некоторую эффективность как в доклинических, так и в клинических исследованиях САЗ (Johnson и др., 2013; Moore и др., 2014; Soyka and Müller, 2017). Совсем недавно доклиническое исследование на мышах (Viudez-Martínez и др., 2018) показало, что антагонист рецептора 5-HT_{1a} WAY100635 блокирует положительный эффект комбинации КБД-плюс-налтрексон на мотивацию и потребление этанола.

Анксиолитические свойства КБД также можно объяснить его потенциальной способностью регулировать уровни эндоканнабиноидов. ГАЖК — это фермент, ответственный за разложение эндоканнабиноидов, таких как анандамид и 2-арахидоноилглицерин (Watanabe и др., 1998; Bisogno и др., 2002; Leweke и др., 2012; Deutsch, 2016), после того, как они связались белком связывающим жирные кислоты (БСЖК). КБД ингибирует ГАЖК и, таким образом, предотвращает разложение анандамида (de Filippis и др., 2008; De Petrocellis и др., 2011; Leweke и др., 2012; Stern и др., 2017). Облегчение передачи сигналов эндоканнабиноидов путем повторного введения КБД привело к снижению хронического стресса у мышей (Campos и др., 2013). В исследовании на людях с имитацией теста публичных выступлений у

пациентов, страдающих социофобией, было обнаружено, что КБД значительно снижает тревожность (Bergamaschi и др., 2011). В отличие от этих результатов, доклиническое исследование на крысах показало нарушение функции ГАЖК в предпочтительном алкоголю фенотипе, что вызывает чрезмерно реактивную эндоканнабиноидную передачу и компенсаторное подавление передачи сигналов СВ1 (Hansson и др., 2007). Однако экстраполяция всех этих результатов на людей кажется довольно преждевременной: например, экспериментальное исследование человеческих клеток показало, что КБД не влияет на ГАЖК, а нацелен на несколько типов БСЖК (Elmes и др., 2015).

Наконец, помимо поражения печени и мозга, алкоголь вызывает множество других вредных воздействий на организм, например, вызывая связанный с алкоголем миокардит или различные типы рака. Иммуномодулирующие свойства КБД против этих воздействий являются подспорьем для дополнительных исследований как на животных, так и на людях. В целом, КБД показывает себя достаточно безопасным, что является еще одним важным критерием для распространения исследований на людях и на пациентов с САЗ. До сих пор не сообщалось о серьезных клинических состояниях, вызванных интоксикацией КБД, ни у животных, ни у людей. Аналогичным образом, насколько нам известно, до сих пор не сообщалось о фармакологической толерантности, абстинентном синдроме, злоупотреблении или аддиктивном поведении. Это важный фактор, который следует учитывать перед использованием КБД при САЗ или других аддиктивных расстройствах.

Несмотря на многочисленные перспективы КБД при САЗ, которые были подчеркнуты в этом обзоре, остается много проблем и нерешенных вопросов. Текущая литература относится только к экспериментам на животных, и трансляционные аспекты результатов, перечисленных в этом обзоре, еще предстоит установить. Более того, диапазон эффективных доз КБД, наблюдаемый у животных, вряд ли будет аналогичным у людей. Этот момент важен, поскольку эффект КБД зависит от дозы и эта зависимость не всегда линейна. Например, некоторые эффекты КБД, по-видимому, имеют перевернутую U-образную кривую зависимости. Например при тревожности, в то время как доза, превышающая 20 мг/кг, кажется неэффективной для животных (Guimarães и др., 1990), в исследовании на людях с имитацией публичного разговора подтвердило U-образную кривую зависимости, наблюдаемого с 300 мг КБД, но не с 150 или 900 мг (Linares и др., 2016). Однако другие исследования на животных обнаружили анксиолитический эффект при повторных дозах 30 мг/кг (Campos и др., 2013; Fogaça и др., 2018). В экспериментах на животных с депрессией было обнаружено, что доза КБД 30 мг/кг так же эффективна, как и трициклические антидепрессанты, тогда как доза 100 мг/кг была неэффективной (Zanelati и др., 2010). При более высоких дозах активация TRPV1 уменьшала анксиолитический / антидепрессивный эффект (Campos and Guimarães, 2009). Более высокие дозы КБД (800 мг/кг, 1000 мг/день), по-видимому, необходимы для получения антипсихотического эффекта с уменьшением положительной психотической оценки в клинических исследованиях (Leweke и др., 2012; McGuire и др., 2018). В соответствии с его широким терапевтическим целевым спектром, иногда с противоположными эффектами, диапазон терапевтических доз КБД должен быть определен специально для симптомов, которые необходимо облегчить.

В заключение, экспериментальные данные показывают, что КБД открывает множество терапевтических возможностей для пациентов с САЗ. КБД способствует сокращению употребления алкоголя, что делает его интересным фармакологическим вариантом лечения САЗ. Более того, КБД обеспечивает идиосинкразическую защиту печени и мозга, что помогает уменьшить повреждения вызванные алкоголем в этих органах. С этой точки зрения, лечение КБД может быть предложено тем, кто не может самостоятельно снизить или прекратить употребление алкоголя, чтобы предотвратить или уменьшить воздействие алкоголя на мозг и печень, тем самым открывая новые и оригинальные терапевтические возможности для снижения вреда от САЗ. И наконец, КБД обладает противозипептическими, кардиозащитными, анксиолитическими и обезболивающими свойствами. Таким образом, исследования на людях крайне необходимы для изучения многих перспектив применения КБД при САЗ и связанных с ним состояниях.