

## **Терапевтический потенциал каннабидиола (КБД) в поддержании здоровья кожи и лечении кожных заболеваний.**

**Краткий обзор:** Проведенные к настоящему времени исследования свойств каннабиноидов, в том числе КБД позволили убедиться в том, что биологические процессы в коже модулируются человеческой эндоканнабиноидной системой (ЭКС). ЭКС рецепторы были обнаружены в коже, а наблюдения за пациентами, злоупотребляющими синтетическими каннабиноидами и их аналогами, показали, что такое злоупотребление приводит к возникновению кожных заболеваний. Это свидетельствует о том, что ЭКС оказывает влияние на биологические процессы, происходящие в коже. В частности, каннабидиол (КБД), не являющийся психотропным веществом и получаемый из растения каннабис, привлекает к себе повышенное внимание ученых благодаря обнаруженному в данном веществе терапевтическому потенциалу в лечении различных патологий, в том числе кожных заболеваний. Хотя ряд доклинических испытаний показали эффективность КБД в лечении некоторых кожных заболеваний, таких как экзема, псориаз, зуд и подтвердили клиническую эффективность, происходящие на молекулярном уровне процессы и действующие механизмы все еще полностью не описаны и, поэтому, требуются дополнительные исследования.

Ниже мы расскажем вам о текущем прогрессе в исследованиях свойств КБД и потенциальных областях его применения.

### **Вступление**

#### **Эндоканнабиноидная система (ЭКС) в коже.**

ЭКС – это сохраненная эволюцией сигнальная система, которая играет важную роль в гомеостазе человеческого организма. ЭКС состоит из многочисленных компонентов: сигнальных молекул, которые называются эндоканнабиноидами; специальных рецепторов и ферментов, которые синтезируют и разрушают эндоканнабиноиды, а также транспортёров. Наиболее изученные функции ЭКС – модулирование центральной нервной системы (ЦНС) и иммунной работы организма. Недавние исследования показали критическую роль ЭКС в поддержке кожного гомеостаза и осуществления барьерной функции, а также выявили, что при нарушении работы этой системы возникают такие кожные заболевания как атопический дерматит, зуд, угри, рост/потеря волос, а также гипер/пигментация.

#### **Эндоканнабиноиды.**

О существовании эндогенных лигандов ЭКС стало известно в 1988 г., при проведении опытов на грызунах, когда было выявлено, что N-арахидоноилэтаноламид глицерол (AEA/Анандамид) связывается с эндоканнабиноидными рецепторами в головном мозге. С тех пор в организме человека были обнаружены многочисленные эндоканнабиноиды, которые находятся в том числе и в периферийных органах, таких как кожа. Среди всех эндоканнабиноидов, присутствующих в коже, анандамид (N-арахидоноилэтаноламид, AEA) и 2-арахидоноил глицерол (2-AG) являются наиболее изученными. Анандамид и 2-AG были обнаружены и измерены в фемтомолярном диапазоне как в кератиноцитах, так и фибробластах. Все пути биосинтеза и клеточного поглощения этих двух липидных медиаторов описаны во многих обзорных статьях. Другими, менее известными эндоканнабиноидами, обнаруженными в коже, являются N-пальмитол этаноламид (PEA), T-альфа-линоленоил этаноламид (ALEA), N-линоленоил этаноламид (LEA), N-олеоноил этаноламид (OEA), N-стироил этаноламид (SEA), N-эйкосапетаноил этаноламид (EPEA) и N-докозагексаеноил этаноламид (DHEA).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7736837/>

Переведено по заказу компании SWISSGOLD для проекта Motherplant

[www.motherplant.ru](http://www.motherplant.ru) \ [www.thecbd.ru](http://www.thecbd.ru)

## Рецепторы.

Каннабиноидные CB1-рецепторы обычно присутствуют в изобилии в центральной нервной системе (головном и спинном мозге), а CB2-рецепторы – в периферийной нервной системе (нервных окончаниях), пищеварительной системе и иммунной системе. Исследования показали, что и CB1-рецепторы, и CB2-рецепторы также находятся в эпидермических кератиноцитах, кожных нервных фибрах, кожных клетках, меланоцитах, потовых железах внешней секреции и волосяных фолликулах. В то время как каннабиноидные рецепторы являются основной целью для эндоканнабиноидов, они также взаимодействуют с рецепторами мембранных каналов типа TRP (транзиторного рецепторного потенциала), которые присутствуют в кожных клетках различного вида (**Рис. 1**) и которые выполняют функции формирования и поддержания кожного покрова, роста клеток, клеточной дифференцировки, иммунологических и воспалительных процессов.

Помимо этого, эндоканнабиноиды также взаимодействуют с рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (PPAR) через прямые (эндоканнабиноидами) или косвенные (вторичными метаболитами эндоканнабиноидов) сигнальные пути. Посредством активации PPAR ( $\alpha$  или  $\gamma$ ) происходит трансмиссия основных биологических функций эндоканнабиноидов – осуществляется нейрозащита, оказывается противовоспалительное и анальгетическое воздействие. **На рис.1** также показаны ЭКС и некоторые другие неканнабиноидные (косвенные) цели, влияющие на ЭКС в различных клеточных отделах кожи.

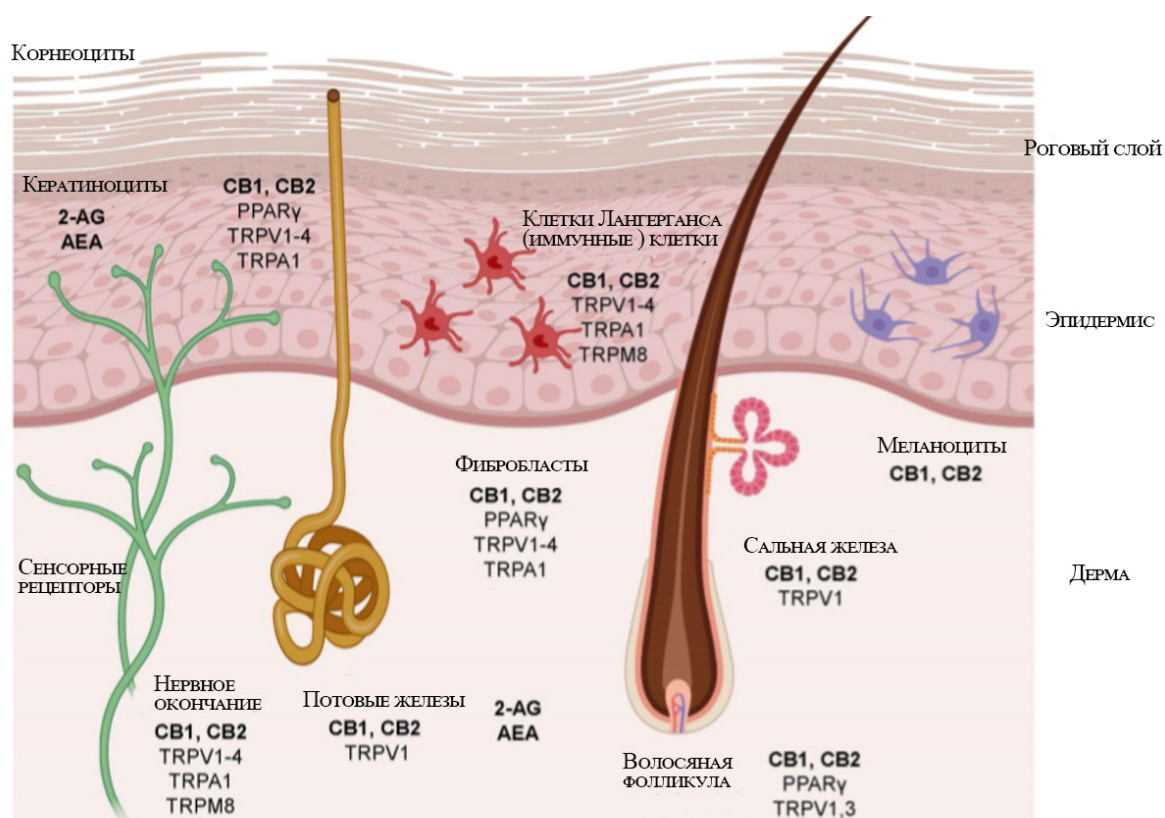
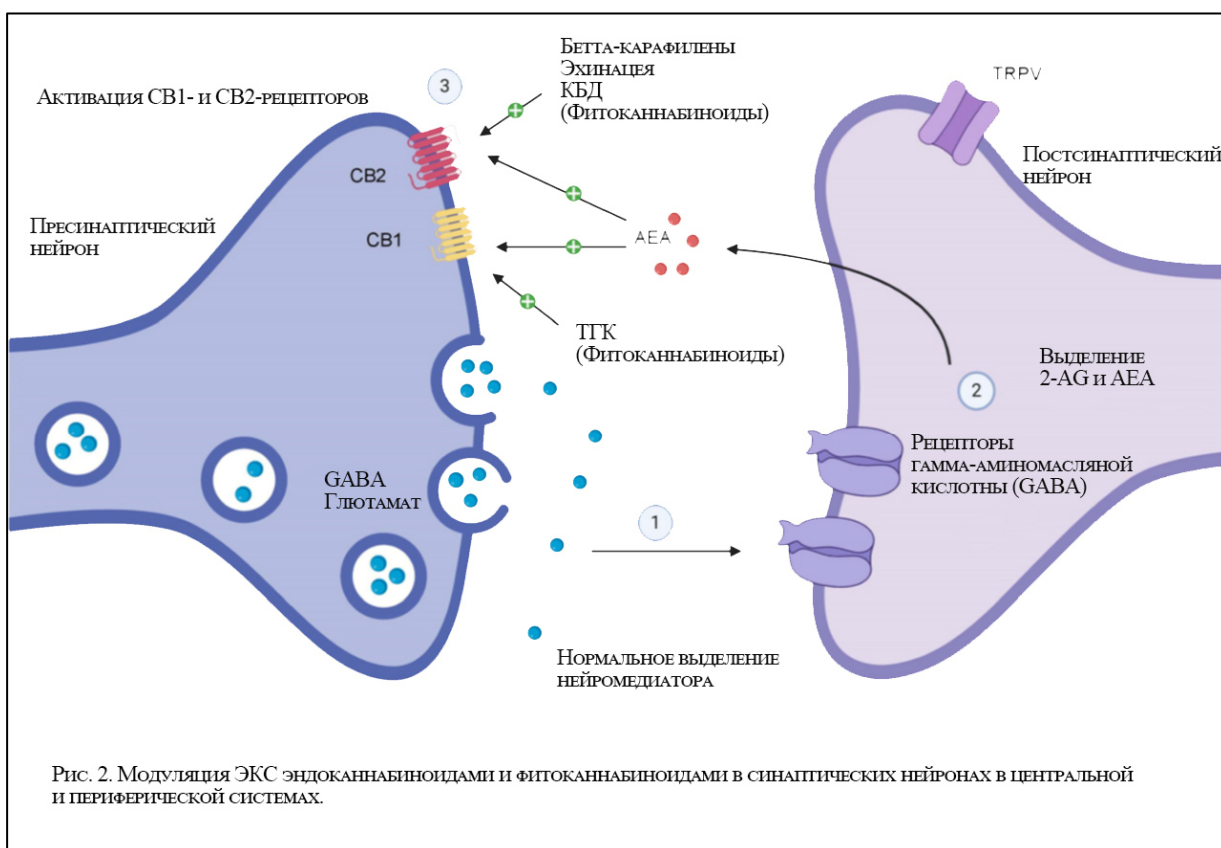


Рис 1. Схематическое представление ключевых компонентов эндоканнабиноидной системы в различных молекулярных отделах кожи

Упрощенный механизм взаимодействия таких эндоканнабиноидов как АЕА и 2-АГ с СВ1- и СВ2-рецепторами в пресинаптических нейронах в центральной и периферической нервных системах, показан на Рис. 2, где также показана модуляция ЭКС фитоканнабиноидами (РСВ), путем прямой активации СВ1-рецептора (подобно тому, как это делает ТКК). Косвенный механизм работы ЭКС (не показан на рис.2) включает ингибирование ферментного распада эндоканнабиноидов (ЕСВ) и/или рецепторной модуляции.

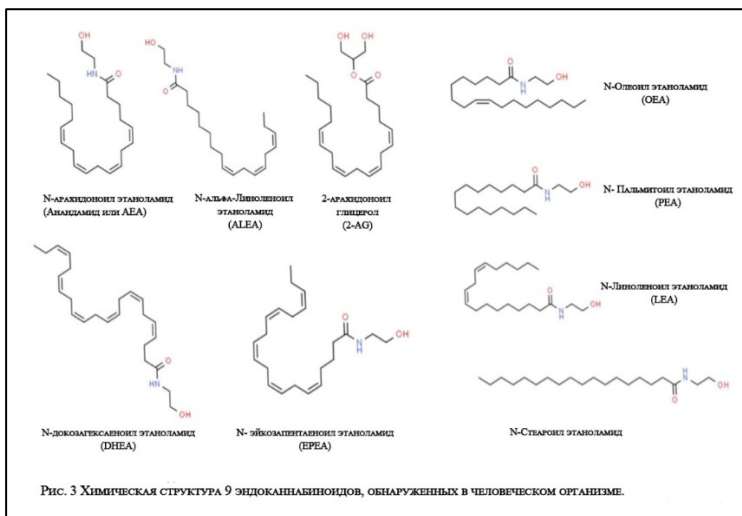
### Энзимы и транспортёры

Синтез эндоканнабиноидов (арахиноилэтаноламидов (АЕА)) осуществляется фосфолипазой D, в то время как диацилглицерол липаза (DAGL) регулирует синтез 2-арахиноил глицерола (2-АГ). Дегградация АЕА и 2-АГ в основном регулируется двумя ферментами: жирнокислотной амидгидролазой (ФААН) и моноацилглицерол липазой (MAGL). Биологическая сигнализация эндоканнабиноидов путем их взаимодействия с рецепторами ингибируется двухступенчатым механизмом. Вначале эндоканнабиноиды удаляются из внутриклеточного пространства мембранным транспортёром известным как анандамидовый мембранный транспортёр (AMT). Далее после абсорбции, эндоканнабиноиды входят в клетку и метаболизируются такими ферментами как ФААН и MAGL.



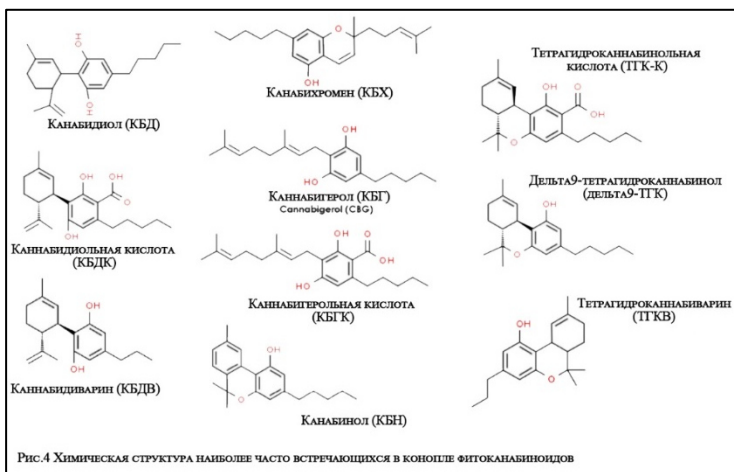
### Типы каннабиноидов

Каннабиноиды можно разбить на три основные категории по принципу места их синтеза. **Эндоканнабиноиды** (ЭКД) являются каннабиноидными веществами, которые биосинтезируются в человеческом организме.



На Рис. 3 показана химическая структура девяти эндоканнабиноидов, обнаруженных в коже человека. Фитоканнабиноиды (PCB) – эндоканнабиноиды, получаемые из растений, а синтетические каннабиноиды (SCs) генерируются синтетически с использованием различных химических процессов (Дронабинол, Набилон).

Фитоканнабиноиды в изобилии находятся в растении каннабис сатива (*cannabis sativa*). В то время как существует много различных культур этого растения, официальные органы обычно относят их к одному из двух химотипов по количеству в растении тетрагидроканнабинола: сельскохозяйственной конопле (с низким содержанием ТГК (<0.3%) и большим содержанием КБД, и марихуане (с содержанием ТГК > 0,3% в сухом остатке).



На рис. 4 показаны наиболее распространенные виды фитоканнабиноидов, найденных в конопле. Исторически коноплю культивировали из-за ее семян, насыщенных питательными веществами и волокон, которые использовали для производства одежды и бумаги. Недавно конопля обрела популярность благодаря обнаруженным в ней каннабиноидам, с их полезными свойствами. В то время как соцветия и листья конопки содержат значительное количество КБД, ствол/стебли, а также семена, практически его не содержат. Семена конопки содержат омега-3 жирные кислоты и большое количество протеина, но лишь следы КБД и никаких терпенов.

Паровую дистилляцию соцветий и листьев конопли обычно используют для производства масла, содержащего терпены, такие как мирцены, альфа-пинены и бета-кариофиллены. Однако летучая фракция, производимая во время дистилляции ствол конопли, не содержит необходимого количества фитоканнабиноидов. Спиртовой и сверхкритический CO<sub>2</sub> экстракты всего растения конопли или соцветий и листов конопли могут содержать значительное количество КБД. Эти экстракты имеют различные известные номенклатуры: экстракт конопли полного спектра, экстракт конопли широкого спектра, конопляное масло и масло/экстракт обогащенные фитоканнабиноидами.

## **Потенциал каннабидиола для обеспечения здоровья кожи и лечения кожных заболеваний**

Поскольку ЭКС играет важную роль в регулировании биологических процессов в коже, можно смело предположить, что применение кремов, в составе которых присутствуют каннабиноиды, может оказаться эффективным для лечения определенных заболеваний кожи и поддержания ее здорового состояния. Однако большинство имеющихся данных клинических исследований свойств КБД и других каннабиноидов фокусировались лишь на трех основных способах приема каннабидиола: оральном, инъекционном либо посредством ингалятора. Что касается исследований терапевтического потенциала КБД кремов, то исследований было лишь несколько. Однако, уже имеющиеся данные позволяют утверждать, что каннабиноиды, в частности КБД, в составе кремов также могут оказывать полезное воздействие. Стоит отметить, что КБД обладает большим весом (314.46 Da), его высокий показатель по липидному/водному разделению (~ 6.3) представляет определенные трудности в его доставке через кожу. Однако данные трудности могут быть преодолены, если использовать правильные транспортные системы, как это доказали доклинические и клинические модели. В 2003 году в опытах с грызунами успешно была протестирована модель переноса КБД с использованием этосомальных транспортёров. В другом исследовании изучалась эффективность формы приема КБД в виде гелей с концентрацией каннабидиола от 1 до 10%. В моделях с грызунами с подагрой было выявлено, что КБД помогает снизить симптомы, связанные с воспалением и хорошо впитывается, что было подтверждено линейным ростом концентрации КБД в плазме. В диффузионных исследованиях в искусственных условиях (in-vitro) с использованием человеческих тканей КБД также продемонстрировал потенциал к инфильтрации. Однако до настоящего времени не было проведено клинических испытаний абсорбирующего потенциала КБД принимаемого наложением крема с участием людей. Необходимо вести дальнейшую работу, чтобы определить необходимые дозы и наилучшие методы доставки КБД при лечении кожных заболеваний и поддержания здорового состояния кожи.

### **Защита кожи/барьерная функция.**

Кожа служит защитным барьером против вредоносных воздействий окружающей среды, которые могут привести к размножению активных аэробных микроорганизмов (ROS). Окислительный стресс приводит к повреждению клеток, что в свою очередь может привести к хроническому воспалению, если его оставить без внимания. То же относится и к заболеваниям кожи и ее старению. Кератиноциты являются основными клетками эпидермиса кожи человека, и они особенно чувствительны к стрессам окружающей среды.

Аккумуляция вредоносных концентраций микробов ROS в здоровой коже противостоят многочисленные защитные механизмы. Многие из этих механизмов регулируются клеточной антиокислительной защитной системой, NRF2 (эритроидным ядерным фактором 2) и гамма рецепторами, активируемыми пероксисомным пролифератором (PPAR-γ). Вызванный стрессом энзим гемоксигиназы1 (HMOX1) является одним из ключевых таргетируемых NRF2 генов и проявляет антиокислительные и противовоспалительные свойства.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7736837/>

Переведено по заказу компании SWISSGOLD для проекта Motherplant

[www.motherplant.ru](http://www.motherplant.ru) \ [www.thecbd.ru](http://www.thecbd.ru)



В исследованиях in-vitro КБД продемонстрировал способность вызывать экспрессию НМОХ1 и других регулируемых NRF2 генов. В одном из исследований было выявлено, что КБД вызывает экспрессию нескольких таргетируемых NRF2 генов, при том, что НМОХ1 оказывается наиболее регулируемым. В том же исследовании в эпидермисе мышей после местного применения КБД наблюдались повышенные уровни НМОХ1, экспрессия пролиферации и восстанавливающих раны кератинов 16 и 17. В других исследованиях в пробирках с использованием человеческих кератиноцитов, исследователи выявили, что КБД мог проникать в клетки и балансировать ответ на окислительный стресс, вызванный ультрафиолетовым облучением и пероксидом водорода. Было также выявлено, что КБД оказывает защитный эффект, не позволяя снизиться под воздействием пероксида уровню полиненасыщенных жирных кислот в мембране клетки, помогая тем самым сохранить целостность мембраны. Есть результаты, которые позволяют утверждать, что КБД может также активировать гамма-рецепторы PPAR-γ. Нанесение КБД на 2D и 3D фибробласты привело к активации PPAR-γ с соответствующим уменьшением в уровне транскрипционного фактора NF-κB. Поскольку НМОХ1 и PPAR-γ оказывают цитопротекторное действие, обладая противовоспалительными, антиокислительными и антиапоптозными свойствами, методы лечения, регулирующие их экспрессию, могут стать эффективным средством в лечении заболеваний кожи, связанных с воспалением, экземой и атопическим дерматитом.

### **Облегчение боли, в том числе мышечной**

Повреждение ткани обычно является триггером воспалительного ответа организма, которое может привести к раздражению, язвам, повышенной чувствительности периферийных тканей, невралгии и хроническим ранам. Если оставить без внимания, хроническое воспаление в организме может привести к дальнейшему повреждению ткани и усилению болевых ощущений. Существующие терапии (каннабиноиды, антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства (NSAID) и противосудорожные препараты), применяемые для лечения хронической боли, нацелены на периферийную и центральную нервные системы, что приводит к нежеланным побочным эффектам. Доклинические и клинические модели выявили, что таргетирование периферийного воспаления с применением кремов (например, хлонида или капсаicina) не только эффективно для снижения боли в определенных случаях, но также позволяет «обмануть» ЦНС и снизить негативные побочные эффекты, т.е. респираторную депрессию, вялость и толерантность. В то время как доклинические модели четко указывают на то, что принимаемые орально каннабиноиды могут оказывать антиноцицептивные эффекты в невропатических и воспалительных болевых моделях, а результаты некоторых клинических испытаний подтверждают эффективность каннабиноидов (в основном ТКГ и комбинировано ТКГ+КБД совместно с другими каннабиноидами) принимаемых орально для лечения хронической боли, эффективность клинического применения КБД кремов для облегчения боли пока остается неподтвержденной надежными научными и клиническими результатами.

### **Экзема или атопический дерматит.**

Атопический дерматит (АтД) – хронический аллергический дерматит; заболевание, которое развивается у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеет рецидивирующее течение, возрастные особенности клинических проявлений. Характеризуется экссудативными и (или) лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного иммуноглобулина (IgE) и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям. В основе развития АтД лежит генетически определённая особенность иммунного ответа на поступление аллергенов, повреждение барьерной функции кожи, микробиомный дисбаланс. Фитоканнабиноиды способны модулировать воспалительный ответ, путем регулирования нескольких механизмов, лежащих в основе процесса. Аделмидрол, производный N-палмитоил этаноламида (PEA), показал свою эффективность в лечении средней формы тяжести атопического дерматита. Несмотря на то, что эффективность КБД еще должна быть клинически подтверждена, в последних исследованиях было показано, что КБД показал противовоспалительные свойства в экспериментальных с аллергической реакцией дерматитных моделях.

Влияние микробиомного дисбаланса, особенно вызванного колонизацией и формированием биологической пленки Золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), может быть огромным и определять степень тяжести дерматита. Первичные данные указывают на то, что эфирное масло, (фракция, полученная в результате паровой дистилляции конопли) обладает антимикробными свойствами, а также способностью влиять на формирование биологической пленки, что вызвано наличием в масле терпенов, таких как мирцены,  $\alpha$ -пинены,  $\beta$ -кариофилены и др., без значительного уровня содержания КБД. Учеными была проведена оценка антимикробиологической эффективности и эффективности в модуляции биологической пленки эфирным конопляным маслом в моделях с золотистым стафилококком. В результате проведенных тестов было выявлено, что эфирное конопляное масло может разрушить и полностью устранить созревшую биологическую пленку золотистого стафилококка.

## Зуд

Когда зуд становится хроническим, качество жизни человека может очень сильно измениться. Патогенез зуда хорошо изучен и описан в различных научных трудах. Хотя большинство исследований ЭКС показывают на то, что ответ на зуд в основном модулируется через СВ1-рецепторы ЦНС, некоторые исследователи утверждают, что периферийные СВ-1 рецепторы также вовлечены в процесс реагирования на зуд. Также исследования показали, то все ионотропные каннабиноидные рецепторы иммунного ответа (TRPV1-4, TRPA1 и TRPM8) играют жизненно важную роль в сложной коммуникации между кератиноцитами в коже, иммунных клетках и нервных окончаниях, приводя также к ощущению зуда. Таким образом, ингибирование деятельности подобных ионотропных каналов селективным КБД может помочь в облегчении зуда.

В исследованиях на грызунах выяснилось, что ингибиторы FAAH и MAGL, которые повышают уровни эндоканнабиноидов и модулируют ответ каннабиноидных и неканнабиноидных рецепторов, при приеме их интратекальным и внутребрюшным способом, оказывают положительный эффект при зуде. Хотя такие каннабиноиды как ТГК и РЕА показали свою способность снижать зуд в моделях с грызунами, клинические данные по тестированию РЕА с участием людей показали конфликтующие результаты. Другое исследование выявило, что периферийные эндоканнабиноиды оказывают противоположный эффект на раздражение в нижней и верхней частях тела, т.е. терапевтическое лечение зуда эндоканнабиноидами возможно более подходит для лечения нижней части тела, а не лица или кожи головы. Поскольку КБД является ингибитором FAAH, инверсивным агонистом СВ2 (антагонистом СВ2 агонистов), а также агонистом TRPV1, возможно он может играть определенную роль в модулировании ответа на зуд, однако научных доказательств этой теории пока еще нет.

## Заживление раны

Заживление раны является сложным процессом, состоящим из трех фаз: воспаления, пролиферации и созревания/восстановления ткани. Можно смело считать, что сложный процесс заживления раны подвержен влиянию сигнализации ЭКС, поскольку она модулирует эпидермическую пролиферацию и дифференциацию, функцию фибробласта и кожное воспаление. Вовлечение в СВ1- и СВ2-рецепторов в процесс заживления в различных иммунных клетках и клетках фибробласта было изучено в моделях с мышами. В данных моделях различные каннабиноидные аналоги генерировали иммунный ответ на заживление раны, возможно ассоциированный с активацией СВ1 и СВ2 рецепторов, регуляцией противовоспалительных факторов, косвенной активации рецепторов иммунного ответа TRPV1 и рецепторов эпидермического фактора роста, а также ингибированием FAAH энзима. Свидетельств клинического применения фитоканнабиноидов, особенно каннабидиола (КБД), в лечении ран не так много. В одном исследовании у троих пациентов, страдающих врожденным буллезным эпидермолизом (редкое кожное заболевание, характеризующееся болью и образованием волдырей), которые использовали каннабиноидный крем, заживление ран происходило быстрее, наблюдалось меньшее количество волдырей и ослабление болевых ощущений.

Несмотря на то, что нет достаточного количества свидетельств и подтверждений эффективности каннабиноидных кремов, те результаты, которые имеются, дают повод предположить перспективность эффективного применения каннабидиола. В одном из исследований КБД и экстракт каннабис сатива (ЭК с содержанием 5% КБД) показали эффективность взаимодействия с кератиноцитами человека (HaCaT клетки) и кожными клетками фибробласта (HDF клетками). При лечении фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) в кератиноцитах была отмечена повышенная регуляция 26 генов, задействованных в воспалительных путях и таких хемокинах как CXCL8 и CXCL10, интерлейкинах IL-17C и IL-1B, а также VEGF-A. Лечение с помощью ЭК привело к пониженной регуляции всех 26 генов, связанных с воспалением, а КБД в одиночку понизил регуляцию 15 генов. В HDF клетках лечение TNF- $\alpha$  привело к повышенной регуляции 16 генов, вовлеченных в процесс заживление раны. Данные результаты указывают, что дополнительные компоненты (флавоноиды и терпены) в составе комплексного каннабиноидного экстракта, оказывают синергетический противовоспалительный эффект, который намного сильнее, чем эффект от применения лишь КБД. Необходимо провести дополнительные доклинические и клинические исследования для подтверждения эффективности применения КБД в заживлении поврежденных тканей.

## Акне/Себорея

Основными факторами, влияющими на возникновение угревой сыпи, являются производство организмом кожного жира, нежелательная пролиферация себоцитов и воспаление. Известно, что эндоканнабиноидная система играет ключевую роль в гомеостазе кожи и особенно липогенезе. Эндоканнабиноид АЕА продемонстрировал способность к стимулированию производства липидов в себоцитах в низких концентрациях, однако он также вызывает повышенный апоптоз. Несколько проведенных в искусственных условиях исследований показали, что КБД может стать новым терапевтическим средством в борьбе с акне, так как он взаимодействует с путями, отвечающими за производство кожного жира, пролиферацию себоцитов и воспаление. Группа ученых провела исследование противовоспалительного потенциала КБД и получила интересные результаты. Вначале ученые исследовали способность КБД воздействовать на работу сальных желез в человечески клетках SZ95. Они обнаружили, что применение КБД в концентрациях (1–10  $\mu$ M) само по себе не привело к каким-либо изменениям в клеточном синтезе липидов. Однако, когда клетки вначале подвергли воздействию АЕА, КБД стал подавлять деятельность синтеза липидов. Ученые продолжили исследование и стали изучать другие липогенные вещества, включая арахидоновую кислоту и смесь линолевой кислоты и тестостерона. Удалось выявить, что КБД может ингибировать липидный синтез, вызванный этими веществами. Полученные результаты позволяют делать вывод, что КБД универсален и его взаимодействие не ограничивается лишь границами эндоканнабиноидной системы. Также важно отметить, что КБД не просто снижает производство липидов, но восстанавливает нарушенный баланс в липогенезе. Те же ученые продолжили исследования в искусственных условиях в области противопротерационных свойств КБД. Они обнаружили, что КБД не подавляет изначальное количество клеток (т.е. не снижает количество жизнеспособных клеток), но значительно снижает общую пролиферацию клеток при приеме КБД в дозах (1–10  $\mu$ M). Более высокие дозировки КБД (50  $\mu$ M) или пролонгированное его использование (6 дней), не привело к вызываемому цитотоксичностью апоптозу, а общее количество жизнеспособных клеток было снижено.

В заключении группа ученых протестировала противовоспалительные свойства КБД и выявила, что КБД предотвращал повышение экспрессии TNF- $\alpha$  mRNA медиаторами, способствующими развитию акне. КБД также позволил нормализовать вызванную LPS экспрессию интерлейкинов IL-1B и IL6. Полученные данные свидетельствуют о том, что КБД обладает значительными противовоспалительными свойствами. Считается, что контроль пролиферации себоцитов и производства липидов осуществлялся через сигнализацию TRPV4, а противовоспалительное воздействие КБД – нет.



В добавок к уже упомянутым факторам, дисбаланс микробиомы в коже может также вносить свой вклад в патогенез акне. КБД известен за его антимикробные свойства, что может помочь в лечении угревой сыпи. В исследовании, проведенном в искусственных условиях, экстракт из семян конопли (HSHE) продемонстрировал антимикробное действие на акне, вызвав воспаление и липогинез в себоцитах на молекулярном и клеточном уровне. О том, присутствовал КБД в 20% HSHE или нет не сообщается, поэтому сложно утверждать, что КБД самостоятельно мог привести к инактивации акне. Подобным образом в небольшом клиническом исследовании с участием людей с угревой сыпью на лице, применение 3% экстракта из семян каннабиса в форме крема позволило снизить количество угрей и эритемы. Поскольку в экстракте семян каннабиса содержится минимальное количество КБД, трудно прийти к пониманию о его роли в терапии себореи. Однако эфирное масло из конопли, содержащее много терпенов, продемонстрировало антибактериальный эффект при *Cutibacterium acnes*.

Считается, что экстракт из семян конопли и эфирное конопляное масло способны лечить обыкновенные угри, поскольку они обладают антилипогенными, антипролиферационными, противовоспалительными и антибактериальными свойствами, взаимодействуя с теми же механизмами в организме человека, что и КБД. К сожалению, все еще не было проведено какого-либо обширного клинического исследования с участием людей способности КБД в лечении акне.

### **Модуляция роста волос.**

Человеческий волосяной фолликул – это миниатюрный орган, наделенный иммунитетом, состоящий из эпителиальной и мезенхимальной ткани. Являясь частью пилосебацеидного комплекса, волосяные фолликулы экстенсивно регулируются, и этот механизм еще полностью не изучен. Рост волос на голове человека – сложный и динамичный процесс, цикл, включающий в себя три фазы: фазу пролиферации кератиноцитов и роста волосяных фибр (анаген), далее фазу апоптической фолликулярной регрессии (катаген) и далее полу-статическую фазу, фазу покоя (телоген). Отклонения при росте волос – это либо недостаток их роста (алопеция) или же чрезмерный рост (хирсутизм или гипертрихоз). При имеющихся успехах применения кремов и гелей для лечения потери волос, а также полученных знаний о том, что в волосяных фибрах находятся основные каннабиноидные вещества, включая КБД, необходимо провести дополнительные исследования полезных свойствах и применимости КБД в лечении проблем, относящихся к росту волос.

Иммунногистохимический анализ кожи человека выявил различные экспрессии СВ1- и СВ2-рецепторов внутри волосяной фолликулы. СВ1-рецепторы были обнаружены в воронке и эпителиальном влагалище корня волоса, однако отсутствуют во внешней оболочке, волосяной луковице и выпрямляющей мышце фимбрии. СВ2-рецептор присутствует во внешней оболочке и волосяной луковице, но отсутствует в эпителиальном влагалище корня волоса и выпрямляющей мышце фимбрии. В хирургически изолированных лицевых фолликулах волосяных культур были обнаружены ЭКН – АЕА и 2-АГ. Привлекательно то, что АЕА и дельта-9-ТГК подавляли рост волосяных фолликул и вызывали фазу катагена. Эффект этих эндоканнабиноидов был усилен добавлением СВ1 антагониста. Однако лечение 2-АГ привело к сравнимому росту фолликулов по сравнению с фолликулами, обработанными контрольным носителем. Принимаемый орально синтетический антагонист СВ1 способствовал стимуляции роста волос у ожиревших мышей, однако не оказывал никакого воздействия при нанесении его в виде крема. В исследованиях была выявлена экспрессия TRPV1 в волосяных фолликулах у человека и в кератиноцитах наружной корневой оболочки. Активация TRPV1 в культурах фолликулярных органов ведет к ингибированию клеточной пролиферации, вызывая апоптоз и начало фазы катагена. Активаторы роста волос, HGF, IGF1 и SCF также были подавлены TRPV1 стимуляцией. TRPV3 и TRPV4 были также обнаружены в волосяных фолликулах и внешней оболочке кератиноцитах, а активация рецепторов, не обязательно происходящая только из-за воздействия каннабиноидов, привели к подавлению удлинения волосяных фолликул.

Метаболит эндоканнабиноидного анандамида, биматопрост, признан как средство местного применения для лечения гипотрихозиса бровей. Ученые выяснили, что у волосяных фолликул кожи головы человека есть простаминовые рецепторы, находящиеся в кожных сосочках. При работе с кожей головы человека лечение с применением биматопроста привело к росту фолликул, а в моделях с мышами была отмечена стимуляция отрастания волос при нанесении вещества на кожу. Отдельные клинические исследования показали, что нанесение биматопроста также позволило ускорить возобновление роста волос у пациентов, страдающих облысением и эффект, оказываемый биматопростом оказался сильнее по сравнению с эффектом от применения стероидов.

В экспериментальном изучении с использованием *ex-vivo* человеческих волосяных фолликулов и кератиноцитов первичной внешней корневой оболочки ученые выявили, что системное применение каннабидиола оказывает противоположное влияние на динамику роста волос в зависимости от его концентрации. Так в дозах 0.1  $\mu\text{M}$  и 1.0  $\mu\text{M}$  КБД стержень волос показал сопоставимый с контрольными образцами рост, в то время как при дозировке в 10  $\mu\text{M}$  рост значительно был подавлен и началась фаза катагена. По мере увеличения дозировки КБД уменьшалась пролиферация кератиноцитов. Исследователи предположили, что различные концентрации КБД могут привести к различной степени активации рецепторов. Так при более низких дозах, КБД скорее будет оказывать влияние на пути роста волос, а более высокие дозы будут активировать супрессию TRPV4.

Так как в волосяных фолликулах присутствует ЭКС, а также эндоканнабиноидные рецепторы, и, к тому же в самих фибрах могут накапливаться каннабиноиды после их приема (в том числе и форме нанесения крема), КБД может стать потенциальным терапевтическим средством для лечения заболеваний, связанных с ростом волос. Однако, принимая во внимание всю сложность динамики их роста, необходимо провести дополнительные исследования, включая клинические испытания для того, чтобы определить, могут ли такие фитоканнабиноиды как КБД быть эффективны при их приеме в составе кремов при лечении облысения или избыточного роста волос.

## Пигментация кожи и волос

Пигментация кожи человека – это проявление синтеза темного пигмента, меланина, который регулируется процессом меланогенеза в меланоцитах. Меланогенез – сложный процесс, регулируемый более чем 250 генами. Фактор транскрипции микрофальмии (MITF) действует как главный регулятор меланогенеза, напрямую контролируя транскрипцию участвующих в пигментации ключевых генов, таких как тирозиназа (TYR), тирозиназоподобный белок (TYRP) -1 и TYRP-2.

Из-за ограниченного количества исследований, участие ЭКС в каскадах процесса меланогенеза неясно. Проведенное в 2012 году исследование показало, что полностью функциональная ЭКС присутствует в нормальных первичных эпидермальных меланоцитах человека. Более низкие концентрации АЕА, а также других эндоканнабиноидов, таких как арахидоноил-2'-хлорэтиламин (ACEA) и 2-AG, продемонстрировали индукцию меланогенеза пропорционально их дозировкам через рецептор CB1. Однако другие исследования продемонстрировали противоположные результаты с агонизмом CB1, подавляющим меланогенез или не влияющим на него. Результаты продемонстрировали, что N-олеоил этаноламид (OEA) действует как ингибитор синтеза меланина и продукции MITF в клетках B16, простимулированных  $\alpha$ -MSH, посредством активации путей ERK, Akt и p38 и ингибированием CREB пути.

Другое исследование продемонстрировало, что агонизм CB1, под воздействием ультрафиолета в модели с использованием HaCat и SK-mel-1 клеток, ингибировал базальный меланогенез, и ингибирование было реверсировано, когда был применен антагонист CB1. Результаты показали, что основной метаболит из JWH-073, синтетического каннабиноида, не оказал значительного эффекта на пигментацию волос. Было продемонстрировано, что КБД стимулировал как накопление меланина, так и активность тирозиназы опосредовано CB1 рецепторами в эпидермальных меланоцитах. Меланогенетический эффект КБД возникает в основном через MITF повышенную регуляцию, возникающую за счет активации p42/44 MAPK и p28 MAPK сигнализацией.

## Возможное применение КБД в уходе за полостью рта.

Об использовании КБД в уходе за полостью рта опубликовано не так много работ. В 1950-х годах было обнаружено, что препараты для местного применения из *cannabis sativa* обладают антисептическими свойствами при повреждениях полости рта и кожи. В 2012 году группа ученых изучала влияния масла, полученного из семян конопли, петролейного эфира и метанольных экстрактов всего растения на две грамположительные бактерии (*B. Subtilis* и золотистый стафилококк), две грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*) и два грибка (*Aspergillus* и *Candida albicans*).

Масло семян проявляло выраженную антибактериальную активность против грамположительных бактерий, а против грамотрицательных бактерий – от умеренной до высокой, но было неэффективным против грибов. Ученые протестировали действие этанола и метанольных экстрактов листьев и стеблей каннабиса на различные микроорганизмы. Существенный ингибирующий эффект наблюдался у этанольных экстрактов листьев каннабиса с зонами ингибирования 13,8 и 21,33 мм. против золотистого стафилококка и *K. pneumoniae*, соответственно. При концентрациях 4 мкг / мл и 10 мкг / мл водный и ацетоновый экстракты каннабиноидов продемонстрировали высокую антимикробную активность, показывая четкие зоны ингибирования бактерий *Pseudomonas aeruginosa* (3–8 мм) и *Vibrio cholerae* (4–10 мм) и грибов *Cryptococcus neoformans* (4–10 мм) и *Candida albicans* (4–12 мм). Следует отметить, что семена и стебли конопли практически не содержат КБД, тогда как другие части растения конопли содержат значительное количество КБД и других каннабиноидов.

Зубной налет связан с несколькими стоматологическими заболеваниями и должен регулярно удаляться с использованием механических (зубные щетки, нить) и химических (полоскание рта) пероральных схем. Зубной налет – это сложная биопленка, которая действует как резервуар для нескольких видов микробов, прилипающих к поверхности зуба и линии десен. Антимикробное лечение может использоваться в качестве эффективного средства контроля зубного налета и улучшения воспаленных тканей десен и костей. Микроорганизмы, образующие биопленку зубного налета, представляют собой грамположительные бактерии, такие как *Streptococcus mutans*, грамотрицательные бактерии и несколько других анаэробов, таких как *Fusobacterium* и *Actinobacteria*. В 2019 году группа ученых оценила эффективность каннабиноидов (КБГК, каннабигероловая кислота; КБН, каннабинол; БКГ, каннабигерол; КБД; и КБХ, каннабихромен), сравнивая их с коммерческими продуктами для ухода за полостью рта. Каннабиноиды были более эффективны в снижении содержания бактерий в зубном налете по сравнению с коммерчески доступными синтетическими продуктами для ухода за полостью рта. Таким образом можно сделать вывод, что природные каннабиноиды могут потенциально использоваться в качестве эффективного средства для удаления бактерий полости рта, связанных с зубным налетом, и обеспечивать более безопасную альтернативу синтетическим антибиотикам.

## Другие заболевания кожи

### Кожные инфекции

Сообщалось, что КБД и КБГ обладают мощной активностью против множества грамположительных метициллин-устойчивых штаммов золотистого стафилококка (MRSA). Аналогичным образом, КБД проявляет антимикробный эффект против *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis* и метициллин-резистентного стафилококка *epidermidis* (MRSErmidis) со значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 4 мкг/мл для MRSA и *L. monocytogenes* и 8 мкг/мл для *E. faecalis* и MRSE. Это исследование также охарактеризовало КБД как вспомогательное вещество, которое усиливает действие бацитрацина (BAC), кожного антибиотика. Значение MIC BAC было заметно снижено, по крайней мере, до 64-кратного снижения для MRSA, MRSE и *E. faecalis* в сочетании с 1/2 MIC КБД по сравнению с MIC только BAC.

Кроме того, для оценки потенцирующего и синергетического эффекта против MRSA результаты анализа кривой роста и времени уничтожения показали, что комбинированная активность КБД и BAC снижает жизнеспособность бактерий на 6-log<sub>10</sub> КОЕ/мл по сравнению с одним КБД или BAC.

Интересно, что КБД смог усилить эффекты ВАС против MRSA (*S. aureus* USA300) и других грамположительных бактерий. Также был измерен спектр использования КБД и ВАС для роста грамотрицательных бактерий, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

### **Псориатические бляшки.**

По некоторой неофициальной информации КБД может быть использован для лечения псориатических бляшек, которые характеризуются гиперпролиферацией кератиноцитов и хроническим воспалением. NF-κB играет важную роль при воспалительных состояниях кожи, таких как псориаз, и его экспрессия сильно индуцируется TNF-α. Группа ученых продемонстрировала, что КБД и экстракт каннабис сатива (ЭКС, стандартизованный до 5% CBD) ингибируют TNF-α индуцированную транскрипцию NF-κB дозозависимым образом в клетках HaCaT. Однако в клетках HDF только ЭКС проявлял ингибирующие свойства NF-κB. Сообщается, что в других типах клеток КБД может нарушать путь NF-κB как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Хотя КБД и обладает противовоспалительными свойствами, его роль в дифференцировке и пролиферации кератиноцитов неясна. Некоторые исследования *in vitro* показали, что CBD подавляет дифференцировку в immortalized клетках HaCaT, а также оказывает антипролиферативное действие на трансформированные кератиноциты человека (HPV16). Напротив, в одном из исследований было показано, что следует с осторожностью рассматривать КБД для его применения в лечении псориаза, поскольку он оказывает пролиферативное действие на кератины 16 и 17. Таким образом, необходимы более серьезные эксперименты, чтобы определить надежность и эффективность лечения с помощью КБД псориатических поражений ткани.

### **Открытые вопросы и будущие исследования.**

Значение эндоканнабиноидной системы в поддержании гомеостаза кожи и возникающих дерматологических состояний в результате ее дисбаланса значительно привлекает внимание ученых. Несмотря на многообещающие исследования местного терапевтического потенциала КБД, нацеленного на ЭКС, остается много неизвестных, в частности сложность взаимодействия каннабиноидов с другими системами человеческого организма. Хорошим примером этого является непреднамеренное взаимодействие ВИА 10–2474 (ингибитор ГААН, предназначенный для лечения боли и тревожности) с липидной сетью в корковых нейронах человека, приводящее к метаболической дисрегуляции нервной системы. Хотя результаты этого исследования и были получены в результате лечения КБД в повышенных дозах, несмотря на это нужно относиться к местному применению каннабиноидов в форме кремов и гелей с должной осмотрительностью. Хотя многие продукты КБД для местного применения, очевидно, достаточно хорошо переносятся, исследования безопасности все же продолжаются. Хотя терапевтический потенциал КБД для лечения акне, себореи, экземы/дерматита и обеспечения должного функционирования кожного барьера является многообещающим, необходимы более надежные исследования, чтобы полностью подтвердить его эффективность. Существует потребность в интенсивных фундаментальных научных исследованиях, поскольку любительский подход к исследованиям и гонка за наживой может привести к нежелательным эффектам, таким как чрезмерный рост/выпадение волос или проблемы с гипер / гипопигментацией. Заглянув за горизонт модного слова КБД, терапевтические преимущества фитоканнабиноидов конопли и других растений с фитоканнабиноидоподобной активностью (таблица 1), скорее всего, будут в центре внимания будущих исследований.

**Табл. 1 Примеры фитохимикатов, таргетирующих ЭКС, проявляя фитоканнабиноидное действие.**

Ингредиент	Химический элемент	Растительный источник	Механизм действия	Потенциальное терапевтическое воздействие
Лимонен	Терпен	Цитрусовые фрукты	Повышение уровня глутатиона	Антиоксидант, противоопухолевое действие
$\beta$ -карофиллен	Сесквитерпеновый хмель	Копайба, черный перец, розмарин, эфирное масло конопли	Агонизм рецептора CB2	Анксиолитическое, антиноцицептивное действие
Эхинацея	Алкиламиды	Эхинацея	Агонизм рецептора CB2 сычуаньского перца	Противовоспалительное, Противомикробное, антиоксидантное
Куркума	Куркуминоиды	Куркума	Агонизм рецептора CB1	Противовоспалительные и антиноцицептивные свойства
Босвеллиевые кислоты	Тритерпены	Ладан	Ингибирование синтазы PGE2 (простагландин E2)	Противовоспалительное средство
Магнолия	Полифенолы магнолии	Кора магнолии	Агонизм рецептора CB2	Антиоксидант, противовоспалительное средство
Лактоны Ашваганды	Стероидные алкалоиды	<i>Withania somnifer</i>	Потенциальное миметическое действие ГАМК	Иммуномодулирующий, снижение стресса



