



## Каннабидиол: Новое альтернативное средство для лечения тревоги, депрессии и психических расстройств

**Аннотация:** Перспективное терапевтическое применение некоторых растительных соединений, полученных из конопли посевной (*Cannabis sativa*), вызывает большой интерес, особенно для лечения нервно-психических расстройств, поскольку существующие методы лечения недостаточно эффективны. Были проведены многочисленные исследования с использованием основных фитоканнабиноидов, тетрагидроканнабинола (ТГК) и каннабидиола (КБД). КБД демонстрирует интересный фармакологический профиль. В отличие от ТГК он не имеет перспективы стать наркотиком, вызывающим привыкание. В данной обзорной статье мы сосредоточились на анксиолитическом, антидепрессивном и антипсихотическом эффектах КБД, обнаруженных в исследованиях на животных и людях. Результаты исследования грызунов показывают, что эффективность КБД зависит от дозы, штамма, времени начала приема (острое или хроническое состояние) и способа введения. Кроме того, была установлена связь между фармакологическими действиями КБД и некоторыми ключевыми мишенями, включая каннабиноидные рецепторы (CB1r и CB2r), рецептор 5-HT1A и факторы нейрогенеза. Предварительные клинические испытания также подтверждают эффективность КБД в качестве анксиолитика, нейролептика и антидепрессанта и, что более важно, положительный профиль соотношения риска и пользы. Эти многообещающие результаты поддерживают развитие крупномасштабных исследований для дальнейшей оценки КБД как потенциального нового препарата для лечения этих психических расстройств.

**Ключевые слова:** каннабидиол; депрессивные расстройства; ПТСР; тревожные расстройства; шизофрения; клинические испытания; исследования на животных

### 1. Вступление

В настоящее время психическое здоровье является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Примерно каждый четвертый человек хотя бы раз в жизни сталкивается с какой-либо проблемой психического здоровья. Если использовать в качестве основного показателя годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности (годы, потерянные из-за плохого состояния здоровья и преждевременной смерти), проблемы с психическим здоровьем составляют 19,5% глобального бремени болезней. Депрессия, расстройства, связанные с употреблением алкоголя, и самоубийства входят в топ-20 причин потерянных лет жизни из-за заболеваний, возникающих в любом возрасте. Во многих странах нервно-психические расстройства служат причиной от 35% до 45% прогулов на работе и часто связаны с нарушениями прав человека, дискриминацией и социальным отторжением.

Одним из основных последствий психических расстройств является самоубийство. Большое депрессивное расстройство (БДР), биполярное расстройство, шизофрения и расстройства, связанные с употреблением алкоголя (алкоголизм) являются основными факторами самоубийств, которые ежегодно уносят около 800 000 жизней. Самоубийство является второй по значимости причиной смерти среди людей в возрасте от 15 до 29 лет и первой среди мужчин в возрасте до 40 лет.

Ограниченный доступ к услугам в области охраны психического здоровья, а также к фармакологическому и психотерапевтическому лечению, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, является огромной проблемой для этих пациентов. Кроме того, их нежелание обращаться за помощью из-за страха быть отвергнутыми своей семьей, друзьями и обществом по-прежнему является препятствием для достижения наивысшего уровня психического здоровья и благополучия.

Согласно Руководству по диагностике и статистическому учету психических расстройств, Пятое издание (DSM-V) или Международному классификатору болезней, Десятое издание (ICD-10), нервно-психические расстройства, в отличие от других заболеваний человека, диагностируются не на основе объективных биологических показателей, а скорее на основе списка симптомов. Такая методика приводит к высокой степени гетерогенности среди пациентов с диагнозом одного и того же психического заболевания. Отчасти это связано с тем, что различные психические расстройства имеют общие симптомы и проявляются высокой сопутствующей патологией, что затрудняет постановку точного диагноза. Вместе с этими проблемами современные фармакологические и психотерапевтические методы лечения имеют низкую эффективность, особенно в случаях средней и высокой степени тяжести. Ограниченные знания о нейробиологических механизмах, лежащих в основе нервно-психических заболеваний, делают фармакологическое лечение неспецифичным, поэтому одни и те же группы препаратов используются для лечения различных психических расстройств.

Были предприняты попытки характеристики этиопатогенеза психических расстройств и выявления потенциальных биомаркеров для определения диагноза, прогноза и разработки потенциальных новых лекарств. В этом отношении научно-практические исследования и появление новых технологических подходов, таких как нейровизуализация и постгеномные технологии, являются движущей силой прогресса.

Благодаря такого рода исследованиям стало возможным идентифицировать новые системы нейротрансмиссии, участвующие в психических расстройствах, такие как глутаматергические, ГАМК-эргические и эндоканнабиноидные системы (ЭКС). Некоторые из этих открытий привели к разработке и маркетингу препаратов с новыми механизмами действия, таких как эскетамин, неконкурентный антагонист рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), одобренный в качестве терапии резистентной к лечению депрессии у взрослых в США и Европе. Другим потенциальным лекарственным средством, привлекающим внимание, является каннабидиол, одно из основных соединений, присутствующих в растении конопля посевная (*Cannabis sativa*). Исследования на животных показали, что каннабидиол (КБД) обладает анксиолитическими, антидепрессивными, антипсихотическими, противоэпилептическими и нейропротекторными свойствами, что позволяет предположить его потенциальное терапевтическое применение при ряде психических, неврологических расстройств и расстройств, связанных с употреблением наркотиков. КБД был одобрен в 2018 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США после того, как было показано, что он эффективен и безопасен для лечения судорог, связанных с синдромом Леннокса-Гасто или синдромом Драве, у пациентов в возрасте 2-х лет и старше. Это ускорило исследования по его использованию при фоновых заболеваниях. В данной обзорной статье мы суммируем основные результаты, полученные при исследованиях на животных, и проведенные на сегодняшний день предварительные клинические испытания по эффективности КБД для лечения тревоги, депрессивных расстройств, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и шизофрении. Также изучаются гипотетические механизмы действия, с помощью которых КБД потенциально оказывает свое воздействие на эти расстройства. Несмотря на то, что наши результаты подтверждают эффективность и безопасность КБД, необходимы крупномасштабные клинические исследования, прежде чем препарат будет окончательно одобрен для клинического применения у людей при этих психических расстройствах.

## **2. Введение в фитоканнабиноид Каннабидиол: химическая структура, фармакокинетика и профиль фармакодинамики**

Несколько исследований, проведенных за последние десятилетия, были сосредоточены на характеристике биологических и молекулярных основ, связанных с лечебными свойствами растения конопля посевная (*Cannabis sativa*). На сегодняшний день около 120 каннабиноидов были идентифицированы и классифицированы на 11 групп в зависимости от их химической структуры: D9-транс-тетрагидроканнабинол (D9-ТГК), каннабигерол, каннабикромено, каннабидиол (КБД), каннабинодиол, каннабилсоин, каннабициклол, каннабинол, каннабитриол и последняя группа, в которую включены несколько каннабиноидов с различными химическими структурами. Основным соединением, присутствующим в растении и ответственным за усиливающие свойства конопли, является  $\Delta^9$ -ТГК. Данное соединение было охарактеризовано Гаони и Мешуламом в 1964 году. КБД – это следующее основное соединение, впервые выделенное Адамсом и соавторами в 1940 году, хотя его химическая структура не была полностью охарактеризована до 1963 года.

## 2.1. Обзор химической структуры КБД

КБД имеет химическую структуру, аналогичную D9-ТГК; однако оба отличаются пространственной конформацией, что помогает объяснить различия, наблюдаемые в отношении их физиофармакологических свойств. D9-ТГК представляет собой плоскую структуру, которая позволяет связываться с СВ1r. Напротив, КБД имеет слегка угловатую структуру, которая создает стерическое несоответствие препятствующее его способности связываться с этим рецептором. Как следствие, КБД проявляет в 100 раз меньшую активность в отношении СВ1r, чем D9-ТГК. Это может оправдать отсутствие усиливающих свойств КБД в отличие от D9-ТГК. Фактически, данные, полученные на сегодняшний день, показывают, что КБД не вызывал эйфории или интоксикации у здоровых добровольцев. Исследования на животных показали, что КБД может не обладать усиливающими свойствами, поскольку он не проявлял потенциала лекарственной зависимости при методике предпочтения обусловленной локации, спонтанной отмене и пероральном самостоятельном приеме. Оценка потенциальной лекарственной зависимости проводилась на подопытных животных.

## 2.2. Обзор фармакологического профиля КБД

В последние годы многие исследователи изучали потенциальный терапевтический эффект КБД при различных заболеваниях, указывая на его возможную антимикробную, иммуносупрессивную, противорвотную, противорезорбтивную, спазмолитическую, противоопухолевую, антифибротическую, противовоспалительную и противосудорожную эффективность. Некоторые из этих свойств были дополнительно изучены, что привело к его одобрению для лечения спастичности при рассеянном склерозе (Sativex) и совсем недавно для лечения судорог, связанных с синдромами Леннокса-Гасто или Драве у детей. Кроме того, в других отчетах предполагается, что КБД может быть полезен для лечения нейродегенеративных и психических расстройств. Как исследования на животных, так и клинические исследования показали, что КБД обладает анксиолитическими, антидепрессивными и антипсихотическими свойствами, это будет более подробно рассмотрено в следующих разделах.

### 2.2.1. Фармакокинетика

Как и большинство фитоканнабиноидов, КБД обладает высокой липорастворимостью ( $K_{ow}$ : 6-7). При пероральном приеме КБД имеет низкую биодоступность (6-19%), главным образом из-за его интенсивного пресистемного метаболизма. Чтобы увеличить его пероральную доступность, рекомендуется вводить КБД вместе с пищей. Другие способы введения, такие как ингаляция или внутривенное введение, обеспечивают лучшую и более быструю концентрацию. В таблице 1 приведены основные фармакокинетические свойства КБД.

КБД обладает высоким уровнем дистрибуции ( $V_d$ : 32 л/кг), главным образом накапливаясь в головном мозге и жировых тканях вследствие его высокой липорастворимости. КБД метаболизируется в печени различными механизмами (включая окисление,  $\beta$ -окисление, гидроксирование, глюкуронидную конъюгацию и эпоксидирование) и выводится с мочой в неизменном виде или в виде производного глюкуронида. Существуют различные метаболиты КБД (около 53), некоторые из них изучаются для определения потенциального участия в некоторых его эффектах.

**Таблица 1.** Основные параметры фармакокинетики каннабидиола (КБД).

Параметр	Значение
$K_{o/w}$	6–7
Пероральная биодоступность	6–19%
$C_{max}$	$3 \pm 3,1 \mu\text{г/л}$
$T_{max}$	$2,8 \pm 1,3 \text{ ч}$
$V_d$	32 л/кг
$t_{1/2}$	1,4–10,9 ч (оромукозальный спрей) 2-5 ч (пероральное длительное введение)
Скорость клиренса плазмы	24 ч (внутривенно) 31 ч (при курении) 960-1500 мл/мин

$K_{o/w}$ : коэффициент разделения октанола с водой;  $C_{max}$ : максимальная концентрация;  $T_{max}$ : максимальное время;  $V_d$ : объем дистрибуции;  $t_{1/2}$ : период полувыведения.

Наконец, доказательства его безопасности и переносимости ограничены доклиническими и клиническими исследованиями. Никаких существенных побочных эффектов описано не было. Диарея, сонливость и снижение аппетита являются наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических испытаниях, проведенных у детей с синдромом Леннокса-Гасто.

Также интересно подчеркнуть, что КБД является мощным конкурентным ингибитором определенных изоформ цитохрома P450 (CYP2C и CYP3A), повышая риск лекарственного взаимодействия при приеме вместе с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми этими ферментами.

### 2.2.2. Фармакодинамика

КБД обладает особенностью воздействия на более чем 65 ключевых мишеней, включая рецептор серотонина 1A (5-HT<sub>1A</sub>), связанные с каннабиноидом рецепторы – сопряженный с G-белком рецептор 55 (GPR55), транзиторийный рецепторный потенциал ваниллоида 1 (TRPV1), равновесный нуклеозидный транспортер 1 подтипа (ETN1), связывающийся с жирными кислотами белок (FABP), ядерный фактор эритроидный 2-родственный фактор 2 (NRF2), активируемые напряжением кальциевые каналы T-типа, рецепторы аденозина и глицина, мю- и дельта-опиоидные рецепторы, а также потенциал-зависимый анионный канал 1 (VDAC1) и другие.

Первые исследования *in vitro* показали, что КБД в субмикромольных концентрациях действует как антагонист CB1r и как обратный агонист CB2r. Однако последующие исследования *in vivo* показали, что КБД обладает низкой активностью для обоих рецепторов. КБД, по-видимому, действует скорее как отрицательный аллостерический модулятор CB1r, изменяя мощность и эффективность, с которыми эндогенные каннабиноиды активируют рецептор. Напротив, некоторые исследования показали, что КБД ингибирует обратный захват анандамида (AEA) и его метаболизм гидролазы амидов жирных кислот (FAAH), повышая эндогенный каннабиноидный тонус, предполагаемый механизм, с помощью которого КБД может косвенно активировать CB1r.

В случае CB2r, КБД действует как обратный агонист, но только в очень высоких концентрациях. Более того, КБД также действует как антагонист рецепторов, связанных с каннабиноидами, поскольку GPR55 считается одной из основных мишеней, с помощью которых КБД проявляет свои свойства.

Дополнительные мишени, включая ключевые элементы опиоидергической, дофаминергической, глутаматергической и серотонинергической систем, были связаны с действием КБД. КБД ингибирует обратный захват дофамина и глутамата *in vitro*. Кроме того, КБД является аллостерическим модулятором мю- и дельта-опиоидных рецепторов и частичным агонистом дофаминовых D2-рецепторов, усиливая свой потенциал в качестве антипсихотического средства.

Интересно, что дополнительные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что КБД индуцирует физиологические реакции через рецепторы 5-HT<sub>1A</sub>, ключевую серотонинергическую мишень, участвующую в тревоге и депрессии.

### 3. Роль КБД при тревожных и депрессивных расстройствах: исследования на животных и людях

#### 3.1. Текущий сценарий

Сегодня более 260 миллионов человек во всем мире страдают от тревожности и расстройств настроения, что, по оценкам, затрагивает 25% населения Европы. Помимо высокой частоты возникновения эти психические расстройства характеризуются высокими показателями распространенности, что приводит к существенному снижению качества жизни и нарушениям в успеваемости на работе/в школе, семейной/социальной жизни и обычной повседневной деятельности. Фактически, тревога и расстройства настроения являются основными факторами психического здоровья в течение многих лет, проведенных в состоянии нетрудоспособности (YLD), составляя 302 YLD и 850 YLD на 100 000 жителей в Европе соответственно. Следовательно, оба психических расстройства влекут за собой высокие экономические издержки, составляющие в Европе около 170 миллиардов евро в год.

Согласно DSM-V, тревожные расстройства классифицируются на генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, специфические или социальные фобии и социальное тревожное расстройство (СТР). Все типы имеют общие симптомы, в том числе чувство беспокойства, паники и страха; проблемы со сном; неспособность сохранять спокойствие; холод и/или потливость; одышка; учащенное сердцебиение; сухость во рту; тошнота и избегание ситуаций. Депрессивные расстройства представляют высокую сложность и могут быть классифицированы на деструктивное расстройство регуляции настроения (ДРРН), стойкое депрессивное расстройство (дистимия), предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ/лекарств, связанное с другим заболеванием, другое конкретное депрессивное расстройство и неуточненное депрессивное расстройство.

Пациенты, страдающие депрессивными расстройствами, испытывают эмоциональные, когнитивные, физические и поведенческие изменения, включая печаль, беспокойство, чувство вины, раздражительность, ухудшение памяти, мысли о смерти и самоубийстве, потерю мотивации, нарушение сна или аппетита, усталость, пренебрежение обязанностями, изменения во внешности и избегание других людей. Тяжесть депрессивных расстройств, оцениваемая с помощью различных шкал оценки депрессии, таких как шкала Гамильтона, варьируется от одного пациента к другому, причем в случаях средней тяжести прогноз хуже. Тревожные и депрессивные расстройства тесно связаны с высокими показателями сопутствующей патологии (около 50%), которые могут достигать 90% у психических больных. Сопутствующая патология ухудшает клиническое ведение и, следовательно, прогноз. Она увеличивает резистентность к лечению и рецидивы, а также резко повышает риск самоубийства.

С фармакологической точки зрения анксиолитики и антидепрессанты используются в клиническом лечении обоих психических расстройств. Например, бензодиазепины, наиболее распространенный анксиолитический препарат, полезны в начале фармакологического лечения депрессивных расстройств. Аналогичным образом, бупирон (агонист рецептора серотонина 5-HT<sub>1A</sub>) является анксиолитиком для лечения депрессивных расстройств. Антидепрессанты, особенно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, являются наиболее часто используемым средством первой линии лечения тревожных расстройств. Хотя нейрохимические изменения, лежащие в основе тревоги и депрессии, еще предстоит выяснить, полезные эффекты, обнаруженные при совместном применении обоих типов препаратов, предполагают участие общих нейробиологических путей.

Несмотря на доступные варианты фармакологического лечения, эффективность ограничена, особенно для предотвращения рецидивов. Например, у каждого третьего пациента с диагнозом БДР развивается резистентность к антидепрессантам. Что еще более важно, современные фармакологические методы лечения не улучшают когнитивные дисфункции, связанные с этим психическим расстройством, даже в сочетании с психотерапией. И наоборот, побочные эффекты этих лекарств, такие как увеличение веса, потеря сексуального влечения и другие, влияют на соотношение риска и пользы. Следовательно, необходимо найти новые фармакологические альтернативы для улучшения результатов лечения таких психических расстройств без делающих нетрудоспособными побочных эффектов. В этом отношении опубликованные исследования на животных и клинические исследования, основные результаты которых подробно описаны ниже, предоставляют информацию, подтверждающую анксиолитические и антидепрессивные свойства КБД.

### 3.2. Результаты исследований на животных

Потенциальные анксиолитические и антидепрессивные свойства КБД изучались на нескольких животных с конца 1970-х годов. Хотя предварительные результаты были противоречивыми, последующие исследования зависимости доза-ответ показали, что КБД индуцирует анксиолитический эффект, который следует за перевернутой U-образной кривой, что приводит к эффекту при промежуточных дозах, но не при низких или высоких дозах. КБД также ослаблял физиологические и поведенческие реакции на стрессовые ситуации, уменьшая сдерживающий стресс наряду с сердечно-сосудистыми и анксиогенными реакциями, блокируя активацию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (НРА) и активируя рецептор 5-HT<sub>1A</sub>. Дополнительные результаты исследований, проведенных с использованием конфликтного теста Фогеля и теста "закапывание шариков", показали, что КБД снижает тревожное и компульсивное поведение соответственно (таблица 2). Любопытно, что каннабиноидный рецептор CB<sub>1</sub> (CB<sub>1</sub>r), но не рецептор 5-HT<sub>1A</sub>, по-видимому, опосредует такие эффекты. Введение КБД также устраняло тревожное поведение, гипертермию и гиперлокомоцию, вызванные тетрагидроканнабиолом (ТГК), изменяя биосинтез c-Fos в области мозга (медialное преоптическое ядро и латеральное периаквадуктальное серое вещество в мозге). Напротив, КБД не смог изменить тревогу, вызванную повторным введением ТГК.

**Таблица 2.** Краткое изложение исследований каннабидиола на животных с тревогой и депрессией.

Штамм крыс	Дозы и способ введения	Эффект и тест
Крысы Вистар	1 мг/кг; внутривенно; однократно	Анксиолитический/SI
	2,5,5,10,0мг/кг; внутривенно; однократно	Анксиолитический/EPM
	7–30 мг/кг; внутривенно; однократно	Антидепрессант/FST
	5 и 15 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/SI
	1,10,20мг/кг; внутривенно; однократно	Анксиолитический/сдерживающий стресс
	10 мг/кг; внутривенно; однократно 10 мг/кг; внутривенно; 28 дней	Обусловленные эмоциональные реакции, вызванные анксиолитиками/ТГК Анксиолитический/VCT Анксиолитический/CFC Антидепрессант/CMS
	20 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/EPM
	3-30 мг/кг; внутривенно; однократно	↓ Замирание/CFC
	30 мг/кг; перорально; однократно	Антидепрессант/FST
	30 мг/кг; внутривенно; однократно и длительно	Антидепрессант/FST
	100 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/ GSP
	30 нмоль/мкл; dPAG; однократно	Анксиолитический/EPM и VCT
	30 и 60 нмоль/мкл; dPAG; однократно	Анксиолитический/ETMPanicolytic/ES dPAG
	30 и 60 нмоль/μL; BNST; однократно	Анксиолитический/сдерживающий стресс
	30 нмоль/μL; интрацеребрально; однократно	Анксиолитический/сдерживающий стресс
	30 нмоль/мкл; PL; однократно	Анксиолитический/EPM
	2 мкг/мкл; интрацеребрально и mPFC; однократно	↓ Замирание /CFC
	15 или 30 нмоль/мкл; IL-PFC; однократно	↑ Замирание /CFC
	30 нмоль/мкл; PL-PFC; однократно	↓ Замирание /CFC
	0,4 мкг; IL-PFC; 3 дня	Улучшает исчезновение симптомов/CFC
10-30 пмоль; дорсально в бедро; однократно	↓ Консолидация памяти/CFC	
10 мг/кг; двусторонне интра-PFC	↓ Консолидация памяти/CFC	
10-60 нмоль/л; интра-IL или интра-PL; однократно	Антидепрессант/FST	
Крысы Спрэга-Доули	10 мг/кг; внутривенно; 7 дней 30 мг/кг; внутривенно; 7 дней	Антидепрессант/FST
Капюшонные крысы Листера	10 мг/кг; внутривенно; 14 дней	↑ Замирание /CFC
Чувствительные крысы Флиндерса	7-30 мг/кг; внутривенно; однократно	Антидепрессант/FST
Устойчивые крысы Флиндерса	30 мг/кг; перорально; однократно	Антидепрессант/FST
Крысы Вистар Киото	7-30 мг/кг; внутривенно; однократно	Антидепрессант/FST
	30 мг/кг; перорально; однократно	Антидепрессант/SP и OR
Крысы со спонтанной гипертензией	1-60 мг/кг; внутривенно	Отсутствие эффекта/SI
Крысы DBT	30 мг/кг; внутривенно; субхронически	Антидепрессант/FST
Крысы NGL	0,3 мг/кг; внутривенно; однократно	Антидепрессант/FST
Мыши C57Bl/6J	1 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/OF и EPM
	1 мг/кг; внутривенно; 21 день	Анксиолитический/LDB
	1, 10 и 10 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/CFC
	30 мг/кг; внутривенно; однократно	↓ Замирание /CFC
	5, 10 или 20 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/EPM
	10 мг/кг; внутривенно; однократно	Никакого эффекта/OF
	15 мг/кг; внутривенно (+ FLX, 3 мг/кг; внутривенно); однократно	Отсутствие эффекта/тревога, вызванная ТГК Анксиолитический/MBT

**Таблица 2. Продолжение.**

Штамм крыс	Дозы и способ введения	Эффект и тест
Мыши C57Bl/6J	20 мг/кг/сут; внутривенно; 3 недели	Анксиолитический/PTSD модель
	20 мг/кг; внутривенно; 6 недель	Отсутствие эффекта/LBD и Анксиогенный/ЕРМ
	20 мг/кг; внутривенно; 3 недели	Анксиолитический/МВТ *
	15, 30 и 60 мг/кг; внутривенно; однократно	* (даже через 7 дней после его введения)
	30 мг/кг; внутривенно; длительно	Анксиолитический и антидепрессант/CMS
	30 мг/кг; внутривенно; 14 дней	Антидепрессант/CMS
	50 мг/кг; внутривенно; 21 день	Анксиолитический/OF
	50 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/OF и ЕРМ
Мыши ICR Швейцарский альбинос	50 мг/кг; внутривенно; однократно	Анксиолитический/OF
	50 мг/кг; внутривенно; 3 дня и 10 мг/кг; 11 дней	Антидепрессант/SP
	0,5, 1, 2,5, 5, 10 и 50 мг/кг; внутривенно; однократно	Анксиолитический/ЕРМ
	0,01, 0,1 и 100 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/ЕРМ
	3 мг/кг; внутривенно; однократно	Анксиолитический/ЕРМ
	10 или 30 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/ЕРМ
	3, 10 или 30 мг/кг; внутривенно; длительно	Отсутствие эффекта/ЕРМ
	7-30 мг/кг; внутривенно; однократно	Антидепрессант/FST
	10 мг/кг; внутривенно; 21 день	Антидепрессант/CMS
	100 мг/кг; перорально; 21 день	Антидепрессант/FST
	0,7 мг/кг; внутривенно; (плюс 0,1 мг/кг; внутривенно 5-AZAD или RG108)	Антидепрессант/FST
	7 мг/кг; внутривенно (плюс FLX 5 мг/кг; внутривенно или DES 2,5 мг/кг; внутривенно)	Антидепрессант/FST
Мыши Swiss Webster	10 мг/кг; внутривенно; однократно	Антидепрессант/FST
	30 мг/кг; внутривенно; однократно	Антидепрессант/FST
	2 и 100 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/ FST
Мыши DBA/2	200 мг/кг; внутривенно; однократно	Антидепрессант/FST
	2, 100 и 200 мг/кг; внутривенно; однократно	Отсутствие эффекта/TST

BNST: ядро ложа конечной полоски; CFC: контекстуальное условно-рефлекторное замирание; CMS: хронический легкий стресс; DBT: крысы с диабетом; EPM: приподнятый крестообразный лабиринт; ES dPAG: электростимуляция дорсального периаквадуктального серого вещества в мозге; ETM: приподнятый Т-образный лабиринт; FLX: флуоксетин; FST: тест принудительного плавания; SP: Парадигма Геллера-Сейфтера; HIP: гиппокамп; icv: интрацеребровентрикулярно; IL: инфраламбический; IL-PFC: инфраламбическая префронтальная кора; i.p.: внутривенно; LDB: темно-светлая камера; MBT: тест "закапывание шариков"; mPFC: префронтальная кора головного мозга; NGL: нормогликемические крысы; OF: тест "открытое поле"; OR: распознавание объекта; PAG: периаквадуктальное серое вещество в мозге; PFC: префронтальная кора; PL: прелимбическая; PL-PFC: прелимбическая префронтальная кора; p.o.: пероральный прием; PTSD: посттравматическое стрессовое расстройство; SI: социальное взаимодействие; SP: предпочтение сахарозы; TST: тест на подвешивание за хвост; VCT: конфликтный тест Фогеля; ↓: снижение; ↑: увеличение.

Дополнительные результаты показали, что штамм и схема введения (однократное и повторное) могут влиять на действие КБД. У самцов мышей C57Bl/6 и крыс со спонтанной гипертензией КБД не вызывал никакого эффекта. Что касается схемы введения, длительное лечение КБД вызывало анксиолитический эффект, тогда как однократное введение не вызывало. Однако в другом исследовании были получены противоположные результаты.

Другие авторы оценивали влияние возраста и пола на анксиолитические эффекты КБД. Длительное применение КБД вызывало анксиолитический эффект, когда его давали мышам в возрасте 5 месяцев, но не в возрасте 3 месяцев. Однако эта группа мышей значительно снизила свою двигательную активность. Данный факт может выступать в качестве вводящей в заблуждение переменной при интерпретации результатов. Напротив, в другом исследовании никаких эффектов не было обнаружено ни у подростков, ни у взрослых мышей-самцов. Более того, КБД повышал тревожность у взрослых самок мышей, что указывает на эффекты, зависящие от пола.

Введение КБД также привело к интересным результатам в определенных областях мозга. Микроинъекции в ядро ложа конечной полоски и периаквадуктальное серое вещество в мозге показали анксиолитический и паниколитический эффекты, соответственно. С другой стороны, интрацеребральная или интралимбическая инъекция КБД в префронтальную кору головного мозга блокировала активацию автономной нервной системы и анксиогенные реакции, вызванные стрессом ограничения. Эти эффекты, по-видимому, связаны с рецепторами 5-HT<sub>1A</sub>.

У подопытного животного с условно-рефлекторным замиранием, тип задачи ассоциативного обучения, однократное введение КБД уменьшало ситуативное поведение, связанное со страхом и тревогой, в то время как длительное введение вызывало прямо противоположное. Аналогичным образом, микроинъекции/инфузии в определенные области мозга, такие как интрацеребровентрикулярная и прелимбическая в префронтальную кору головного мозга, уменьшали замирание и беспокойство. Однако инфраламбическая инфузия в префронтальную кору головного мозга показала противоречивые результаты, усиливая замирание или способствуя исчезновению страха, в зависимости от общего количества введенных микроинъекций. Действительно, КБД, по-видимому, нарушает консолидацию аверсивной памяти, вовлекая анандамид, рецепторы СВ1г, СВ2г и гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), в зависимости от времени. КБД также уменьшал влияние префронтальной коры на кортиколимбические цепи, модулируя дофамин и немедленную экспрессию генов (белки c-fos и zif-268), и он функционально модифицировал мезолимбическую цепочку посредством прямой активации рецепторов 5-НТ1А.

Эффективность КБД для уменьшения условно-рефлекторного замирания вместе с его анксиолитическими свойствами стимулировала развитие исследований, направленных на оценку потенциальной эффективности вещества на подопытных животных с посттравматическим стрессовым расстройством. Это психическое расстройство в настоящее время классифицируется как травма и расстройство, вызванное стрессом. Острое или субхроническое введение КБД уменьшало длительные анксиогенные эффекты, вызванные воздействием стрессового фактора в виде хищника, что позволяет предположить вмешательство рецепторов 5-НТ1А в эти действия. Кроме того, новый эксперимент на мышах с посттравматическим стрессовым расстройством, проведенный нашей исследовательской группой, показал, что введение КБД отдельно или в комбинации с сертралином значительно уменьшало условно-рефлекторное замирание, тревожное поведение и долгосрочные изменения экспрессии генов в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, эндоканнабиноидной и серотониновых системах. Эти результаты подтверждают эффективность КБД по уменьшению интенсивности и долгосрочных последствий посттравматического стрессового расстройства у подопытных животных.

Наряду со своими анксиолитическими свойствами КБД проявлял антидепрессивную эффективность на подопытных животных с депрессией, вызывая антидепрессантный эффект при приеме отдельно или в комбинации с субэффективными дозами антидепрессантов флуоксетина или дезипрамина, главным образом за счет активации 5НТ1А серотонинергических рецепторов. Что еще более важно, КБД продемонстрировал быстрый и устойчивую антидепрессивную эффективность. Однократная доза КБД вызывала дозозависимый антидепрессантный эффект у швейцарских мышей даже через 7 дней после его введения. Аналогичные результаты были обнаружены у Чувствительных крыс Флиндерса и Устойчивых крыс Флиндерса (FSL/FRL), а также у крыс Вистар. Изменения нейропластичности также имели место, поскольку синаптофизин, белок постсинаптической плотности 95 (PSD95) и доставляемый мозгом нейротрофический фактор были увеличены в префронтальной коре (PFC) и гиппокампе (HIPP) после введения КБД. Этот эффект включает активацию передачи сигналов киназы рецептора тропомиозина В/мишени рапамицина в клетках млекопитающих (TrkB/mTOR). Более того, лечение ингибиторами метилирования ДНК (5-AzaD и RG108) и КБД индуцировало антидепрессантный эффект, предотвращая изменения, вызванные воздействием стресса на метилирование ДНК и активность ДНК-метилтрансферазы (DNMT) в гиппокампе и префронтальной коре. Это исследование подтверждает участие эпигенетических механизмов в антидепрессивных свойствах КБД.

Дополнительные результаты показали, что дозы и штамм используемого грызуна могут модулировать эффекты КБД. У мышей Swiss Webster только самая высокая доза вызывала эффект, подобный антидепрессантному, тогда как у мышей DBA/2 эффекта не наблюдалось. Кроме того, недавнее исследование показало, что действие КБД может быть специфичным для пола, поскольку антидепрессантные эффекты были обнаружены у крыс FSL самцов, но не у самок.

Также были изучены потенциальные различия, обусловленные характером введения КБД (однократно или длительно). У мышей C57BL/6J, подвергнутых удалению обонятельной луковицы, моделирование депрессии на грызунах, однократное и длительное введение КБД вызывало анксиолитические и антидепрессантные эффекты. Эти изменения в поведении сопровождались повышением уровней серотонина и глутамата в префронтальной коре и функции рецептора 5-НТ1А в шве дорсального ядра, полях СА1–СА2 гиппокампа, мозжечковой миндалине и префронтальной коре головного мозга. Исследование также подтвердило участие рецептора 5-НТ1А, а не СВ1г в действии КБД. Подобные антидепрессантные эффекты наблюдались у крыс Wistar и крыс Wistar-Kyoto, а также на генетической модели депрессии и у подопытных животных, демонстрирующих депрессивные симптомы, таких как крысы с диабетом и крысы с нормальным содержанием сахара в крови.



Более того, микроинъекции КБД в определенные участки мозга, например, инфраламбически или интрапреламбически, индуцировали антидепрессантные эффекты у крыс Wistar с вовлечением рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> и CB<sub>1</sub>.

Введение КБД проявляло антидепрессантные эффекты в разных дозах у подростков и взрослых самцов крыс Спрэгга-Доули. Длительный эффект КБД был разным: 2 дня для подростков и 21 день для взрослых крыс. Таким образом, результат, по-видимому, зависит от возраста, в котором проводилась терапия КБД. Эти результаты в совокупности имеют значение для дальнейшего изучения эффективности и безопасности в зависимости от возраста и пола пациента.

Эффективность КБД также оценивалась в отношении неконтролируемого хронического умеренного стресса, модели у подопытных животных, которая включала в себя проявление повторяющихся умеренных факторов стресса в течение нескольких недель. После этого воздействия у грызунов наблюдались депрессивные изменения в поведении, главным образом стойкое снижение их чувствительности к приятным стимулам, таким как приятный на вкус раствор сахарозы. В этой модели различные дозы и способы введения КБД предотвращали анксиогенное и депрессогенное поведение и проявляли нейропротекторный эффект через CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub>. Действительно, исследования культивируемых клеток показали, что КБД индуцирует распространение предшественников и прогрессирование клеточного цикла в зависимости от активации CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub> и увеличения анандамида. В целом, эти результаты подтверждают участие эндоканнабиноидной системы в антидепрессантных эффектах КБД.

### *3.3. Результаты клинических исследований*

#### *3.3.1. Клинические исследования, посвященные тревожным расстройствам*

Первые клинические испытания, оценивающие анксиолитические свойства КБД, были проведены в 1974 и 1982 годах. В них было сделано предположение о том, что КБД уменьшает вызванную ТГК тревогу у здоровых добровольцев мужского пола (таблица 3). Впоследствии в дополнительных двойных слепых исследованиях оценивалась эффективность КБД у здоровых добровольцев. Пероральное введение КБД снижало тревожность у здоровых испытуемых, подвергшихся тесту на имитацию публичных выступлений. Соответственно, в другом двойном слепом исследовании КБД значительно снижал субъективную тревожность, оцениваемую по Визуальной аналоговой шкале настроения (VAMS) и усиливал психическое спокойствие. Эти эффекты были связаны с меньшей активностью медиального височного кластера (левый миндалевидно-гиппокампальный комплекс, простирающийся в гипоталамус) и левой задней поясной извилины, а также с высокой активностью левой парагиппокампальной извилины.

**Таблица 3.** Основные результаты, достигнутые в ходе клинических испытаний КБД при тревожных, посттравматических и депрессивных расстройствах.

Клиническое состояние	План клинического испытания	Размер выборки и пол	Дозы и способ введения КБД	Результаты
Здоровые добровольцы	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	40 М (N = 5/группа)	15-60 мг, растворенных в этаноле и апельсиновом соке; перорально; однократно	↓ Тревога, вызванная ТГК
Здоровые добровольцы	Рандомизированное плацебо- и диазепам-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	8 (6 М/2 Ж)	0,5 мг/кг, растворенные в этаноле и ненатуральном лимонном соке; перорально; однократно	↓ Тревога, вызванная ТГК
Здоровые добровольцы	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	40 (18 М/22 Ж)	300 мг, растворенные в кукурузном масле и помещенные в желатиновые капсулы; перорально; однократно	Стимулированный тест на публичные выступления
Здоровые добровольцы	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	10 М (N = 5/группа)	400 мг, растворенные в кукурузном масле и помещенные в желатиновые капсулы; перорально; однократно	↓ Субъективная тревога ↑ Психическое спокойствие
Здоровые добровольцы (потребители конопли посевной)	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой, повторные измерения внутри субъекта по сравнению с плацебо	15 М	600 мг; желатиновые капсулы; перорально; 3 отдельных раза	Отсутствие поведенческой или региональной активации мозга
Здоровые добровольцы	Клиническое исследование с двойной анонимной выборкой, повторные измерения по сравнению с плацебо	16 М	600 мг; желатиновые капсулы; перорально; 3 раза подряд	Никаких психотических симптомов, психического успокоения, интеллектуальных нарушений или физического успокоения
Пациенты с CAP, не получавшие ранее лечение	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	10 М	400 мг, растворенные в кукурузном масле и помещенные в желатиновые капсулы; перорально; однократно	↓ Субъективная тревога Изменения регионального мозгового кровотока
Пациенты с CAP, не получавшие ранее лечение	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	12 М	600 мг, растворенные в кукурузном масле и помещенные в желатиновые капсулы; перорально; однократно	↓ Субъективная тревога ↓ Когнитивные нарушения

**Таблица 3. Продолжение**

Клиническое состояние	План клинического испытания	Размер выборки и пол	Дозы и способ введения КБД	Результаты
Психические больные с основной проблемой беспокойства или плохого сна	Большое исследование серии случаев (дополнение к обычному лечению)	47 Ж (28 М/19 Ж) 25 плохой сон (16 М/9 Ж)	от 25 мг/сут до 50-75 мг/сут; капсула; 1-3 месяца	↓ Тревога Улучшение нарушений сна
Неклинические добровольцы с высокими параноидальными чертами	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	32 (16 М/16 Ж) N = 8/группа	600 мг; твердая желатиновая капсула; перорально; однократно	↑ Беспокойство Не оказывает влияния на манию преследования
Расстройство от употребления конопли	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	51 КБД N = 27 (18 М/9 Ж) Плацебо N = 24 (21 М/3 Ж)	Набиксимолы (КБД 2,5 мг плюс ТГК 2,7 мг); 6 дней	↓ Тревога ↓ Страстное желание ↓ Депрессия
Добровольцы, отобранные по высокой и низкой частоте употребления конопли и шизотипии (мужчины и женщины)	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	48 Группа LSS N = 12 (9 М/3 Ж) Группа LHS N = 12 (7 М/5 Ж) Группа HLS N = 12 (11 М/1 Ж) Группа NHS N = 12 (7 М/5 Ж)	16 мг, приготовленные в спиртовом растворе; вапоризация	Улучшенная обработка эмоций
Пациенты, воздерживающиеся от наркотиков, с расстройством, связанным с употреблением героина	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	42 КБД 400 мг N = 14 (12 М/2 Ж) КБД 800 мг N = 13 (11 М/2 Ж) Плацебо N = 15 (12 М/3 Ж)	400 (n = 14) или 800 мг (n = 13); один раз в день; раствор для приема внутрь Эпидиолекс; однократно (1, 2 или 24 ч) и краткосрочное введение (3 дня подряд)	↓ Тревога ↓ Страстное желание ↓ Частота сердечных сокращений ↓ Уровень кортизола в слюне
Здоровые добровольцы	Псевдорандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование, повторные измерения, внутригрупповой дизайн	15 М	600 мг; капсулы; перорально; 3 раза подряд	Измененная префронтально-подкорковая связь/реакция на пугающие лица

Таблица 3. Продолжение

Клиническое состояние	План клинического испытания	Размер выборки и пол	Дозы и способ введения КБД	Результаты
Посттравматическое стрессовое расстройство	Без контроля плацебо	11 (8 Ж/3 М)	Адаптируемая доза: начиная с 25 до 48,64 мг / сут; капсула или жидкий спрей; 8 недель	↓ Тяжесть ПТСР
Лица, постоянно употребляющие коноплю	Без контроля плацебо	18 (14 М/4 Ж)	200 мг/сут (99,5% чистого кристаллического вещества растительного происхождения); капсулы, покрытые желатином; 10 недель	↓ Симптомы депрессии ↓ Симптомы психических расстройств
Лица, постоянно употребляющие коноплю	Без контроля плацебо	20 (16 М/4 Ж)	200 мг/сут (99,5% чистого кристаллического вещества растительного происхождения); капсулы, покрытые желатином; 10 недель	↓ Симптомы депрессии ↓ Симптомы психических расстройств ↑ Переключение внимания ↑ Вербальное обучение ↑ Память

КБД: каннабидиол; Ж: Женщина; ННС: тяжелое явно проявляющееся шизотипическое расстройство; НЛС: тяжелое слабо проявляющееся шизотипическое расстройство; ЛНС: легкое явно проявляющееся шизотипическое расстройство; ЛЛС: легкое слабо проявляющееся шизотипическое расстройство; М: Мужчина; ПТСР: посттравматическое стрессовое расстройство; СТР: социальное тревожное расстройство; ТГК: тетрагидроканнабинол; ↓ уменьшение; ↑ увеличение

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с двойной анонимной выборкой с использованием схемы повторных измерений внутри субъекта у здоровых добровольцев, которые употребляли коноплю посевную (*Cannabis sativa*) 15 раз или менее, КБД не вызывал какой-либо поведенческой или региональной активации мозга в задаче вербального обучения по сравнению с плацебо, в отличие от ТГК. Аналогичным образом, перекрестное клиническое исследование с двойной анонимной выборкой с использованием схемы повторных измерений у 16 здоровых добровольцев мужского пола показало, что, в отличие от  $\Delta^9$ -ТГК, КБД не вызывал психопатических симптомов, психического успокоения, интеллектуальных нарушений или физического успокоения по сравнению с плацебо.

Анксиолитическая эффективность КБД была оценена у пациентов с тревожными расстройствами. У пациентов с ИБС, не получавших лечения, КБД снижал субъективную тревожность, вызывая изменения в региональном мозговом кровотоке. Большое ретроспективное исследование серии случаев, включающее психических больных, основной проблемой которых была тревога или плохой сон, показала, что прием КБД быстро и устойчиво снижал тревожность. КБД также улучшал нарушения сна в течение первого месяца лечения, но с колебаниями в течение всего рассматриваемого трехмесячного периода. Однако в клиническом исследовании, проведенном на неклинических добровольцах с высокими параноидальными чертами, КБД повышал тревожность и не оказывал никакого влияния на манию преследования в контролируемом трехмерном (3D) сценарии виртуальной реальности. Эти результаты предполагают, в отличие от тех, которые наблюдались у пациентов с САР, что КБД не проявлял анксиолитического эффекта у здоровых добровольцев с высоким уровнем параноидальных проявлений.

Дополнительные результаты, подтверждающие анксиолитические свойства КБД, получены в результате клинических испытаний, предполагающих, что набиксимолы, лекарство, содержащее ТГК (2,7 мг) и КБД (2,5 мг) и используемое для лечения спастичности при рассеянном склерозе, уменьшают беспокойство и тягу у пациентов с расстройством, связанным с употреблением конопли. В предыдущем исследовании серии случаев указывалось, что пероральное введение КБД уменьшало синдром отмены конопли, беспокойство и диссоциативные симптомы. Кроме того, однократная vaporизация КБД улучшила распознавание и обработку эмоциональных реакций и предотвратило нарушение функции распознавания лиц, вызванное ТГК. Аналогичным образом, в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с двойной анонимной выборкой КБД уменьшал беспокойство и тягу у употребляющих героин после его однократного введения, причем эффекты оставались стабильными даже через 7 дней.

Нейровизуализационные исследования показали, что введение КБД изменяло префронтально-подкорковые связи во время реакции на пугающие лица. Связь между передней поясной корой головного мозга и миндалевидным телом была нарушена после введения КБД. Это открытие было связано с одновременным электрофизиологическим эффектом, указывающим на обе области мозга как на потенциальные ключевые мишени, лежащие в основе анксиолитического действия КБД.

Были определены дополнительные текущие исследования. Открытое клиническое исследование (NCT02548559) оценивает влияние КБД на снижение тревожности у взрослых (16 участников). КБД будет вводиться в организм в виде сублингвальной настойки, полученной из всего растения, в общей суточной дозе 30 мг в течение 4 недель. Изменения в тревожном поведении будут измеряться каждую неделю с помощью различных шкал. После 1-ой фазы данного исследования начнется 2-ая фаза – клиническое исследование с двойной анонимной выборкой (NCT04286594) по той же процедуре у 75 пациентов с диагнозом тревожность.

Кроме того, в плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (NCT03549819) у взрослых оценивается эффективность КБД (масляные капсулы; адаптируемая доза 200-800 мг в день в течение 4 недель) для уменьшения симптомов у пациентов с диагнозом генерализованное тревожное расстройство, САР, паническое расстройство или агорафобия. Аналогичным образом, цель предварительного исследования (NCT04267679) состоит в том, чтобы показать эффективность КБД (мягкие гелевые капсулы; в общей сложности до 100 мг/сут; 12 недель) для снижения тревожности и нарушений сна у пациентов с диагнозом тревожность.

### 3.3.2. Клинические исследования, посвященные расстройствам, вызванным стрессом: ПТСР

В настоящее время растет число клинических испытаний, оценивающих эффективность КБД для снижения тяжести посттравматического стрессового расстройства. В открытом клиническом исследовании, проведенном на взрослых с диагнозом ПТСР, КБД плюс лечение психотропными препаратами и психотерапия уменьшили тяжесть симптомов ПТСР после 8 недель непрерывного лечения. Кроме того, с января 2020 года проводится набор пациентов в рандомизированное клиническое исследование с двойной анонимной выборкой (NCT04197102), предназначенное для оценки эффективности КБД (300 мг/сут в течение 8 недель) для снижения тяжести ПТСР. Завершение исследования ожидается к маю 2024 года. Более того, другое клиническое исследование, которое, как ожидается, завершится в августе 2021 года, оценивает эффективность КБД (600 мг/сут в течение 6 недель) для снижения потребления алкоголя у людей с ПТСР (NCT03248167). С другой стороны, плацебо-контролируемое клиническое исследование (NCT02759185) оценивает эффективность 4 видов курительной марихуаны, содержащей КБД (до 1,8 г в день в течение 3 недель), для уменьшения тяжести симптомов, включая тревогу и депрессию, у 76 ветеранов вооруженных сил с ПТСР.

### 3.3.3. Клинические исследования, посвященные депрессивным расстройствам

Доказательств антидепрессивного действия КБД на людей по-прежнему мало. В клиническом исследовании, проведенном на пациентах с хронической болью, высокие дозы набиксимолов значительно снижали настроение. Интересно, что пероральный прием КБД значительно уменьшал депрессивные и психопатические симптомы у употребляющих коноплю, восстанавливая вредное воздействие конопли на субкулум и СА1 субрегионы гиппокампа. Аналогичные результаты наблюдались у часто употребляющих коноплю, у которых пероральный прием КБД снижал депрессивные и психопатические симптомы и улучшал переключение внимания, вербальное обучение и память. Соответственно, набиксимолы, используемые в качестве заместительной терапии агонистами во время отмены конопли, значительно уменьшали депрессию. Совсем недавно получающие КБД (n = 2409) сообщили в онлайн-опросе об улучшении настроения при нескольких заболеваниях. В исследовании не проводилось различия между чистыми КБД и продуктами КБД, полученными из марихуаны, с различными компонентами в рецептурах.

Продолжающееся рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой (NCT03310593) оценивает эффективность КБД (150-300 мг/сут в течение 12 недель) для снижения тревоги и депрессии у пациентов с биполярным расстройством (предполагаемое количество включенных в исследование: 100 участников). Предполагаемая дата завершения исследования – апрель 2022 года.

Взятые вместе, эти исследования предоставляют предварительные результаты, подтверждающие эффективность и безопасность КБД при этих патологиях, хотя для получения окончательных выводов необходимы более масштабные клинические испытания.

## 4. Роль КБД в лечении шизофрении

### 4.1. Текущий сценарий

Шизофрения – это гетерогенное психическое расстройство, начинающееся в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте. Несмотря на то, что симптомы неоднородны, они подразделяются на три основные категории: позитивная симптоматика (галлюцинации, бред, неорганизованные мысли и бессмысленная речь, странное поведение); негативная симптоматика (социальная замкнутость, ангедония, отсутствие эмоций и мимики лица, укороченная речь, снижение способности начинать и поддерживать деятельность); и когнитивные дисфункции (нарушение исполнительной функции, рабочей памяти и внимания). Шизофрения затрагивает только 1% населения во всем мире; однако данное заболевание является предметом интенсивных исследований из-за ограниченной эффективности антипсихотических препаратов. Современные методы лечения улучшают только положительную симптоматику после первого эпизода психоза всего у 50-70% пациентов; они оказывают умеренное влияние на негативные симптомы и не влияют на когнитивный дефицит. В то же время антипсихотические препараты вызывают серьезные побочные эффекты, включая экстрапирамидальные симптомы, гиперпролактинемия и сердечно-сосудистые осложнения или удлинение интервала QT (в зависимости от типа антипсихотического препарата), ограничивая их длительное применение. Новые антипсихотические препараты имеют лучший баланс риска и пользы, но они по-прежнему имеют ограничения в отношении безопасности и эффективности. Таким образом, существует необходимость в выявлении новых, более эффективных и безопасных препаратов для фармакологического лечения шизофрении.

В этой связи КБД был предложен в качестве нового потенциального средства лечения, основанного на результатах нескольких доклинических исследований, а в последнее время и клинических испытаний, продемонстрировавших его антипсихотические эффекты.

#### *4.2. Результаты исследований на животных*

Развитие моделирования сложных психических расстройств на животных, например, шизофрении, сыграло важную роль в расширении нашего понимания нейробиологических основ этого расстройства и в выявлении новых антипсихотических препаратов. Различные экспериментальные подходы были использованы для воспроизведения основных признаков шизофрении в основном у грызунов (таблица 4). В зависимости от типа манипуляции, используемой для индуцирования этих изменений, подопытные грызуны классифицируются на следующие модели воздействия: развития (например, реактивация иммунной системы матери); фармакологические (например, введение амфетамина или кетамина); поражения (например, неонатальное поражение вентрального гиппокампа) или генетические (например, недостаточное функционирование гена DISC1). Совместно они позволяют воспроизводить некоторые модели поведения, имитирующие положительную и отрицательную симптоматику и, в меньшей степени, когнитивные нарушения.

**Таблица 4.** Исследования воздействия КБД на подопытных животных с шизофренией.

Штамм крыс	Дозы и способ введения	Эффект и тест
Крысы Вистар	5, 12 и 30 мг/кг; внутрибрюшинно; однократно	Отсутствие влияния на изменения в поведении, вызванные МК-801
Крысы Спрэга-Доули	100 нг/0,5 мкл, в прилежащее ядро головного мозга; однократно	Улучшает PPI и гиперлокомоцию, вызванную AMPH
	3, 10 и 30 мг/кг внутрибрюшинно; однократно	Отсутствие влияния на изменения в поведении, вызванные МК-801
	1 и 3 мг/кг; внутрибрюшинно; однократно	↓ беспокойство и гиперлокомоцию, вызванные МК-801
	10 мг/кг; внутрибрюшинно; 11 дней	Анксиолитическое действие и ↑ распознавание и рабочую память, вызванные кополимером полиинозиновой и полицитидиловой кислот, введенным на GD15 Нормализация изменений СВ1г и глутаматдекарбоксилазы в PFC и HIPP, вызванных кополимером полиинозиновой и полицитидиловой кислот, введенным на GD15 Модуляция мускариновых рецепторов M1/M4 и уровня холинацетилтрансферазы в PFC и HIPP/ кополимере полиинозиновой и полицитидиловой кислот, введенным на GD15
	10 и 30 мг/кг; внутрибрюшинно; 20 дней	Нормализация социальной изоляции и когнитивных нарушений, вызванных MAM на GD17 Нормализация изменений СВ1г в PFC, вызванных MAM, введенным на GD17
Мыши C57BL/6J	1, 5, 10 и 50 мг/кг; внутрибрюшинно; длительно	КБД (50 мг/кг) ослабил гиперлокомоцию, вызванную ДЕКСАМФЕТАМИНОМ
	15, 30 и 60 мг/кг; внутрибрюшинно; 21 день	Дозозависимое ослабление нарушения в PPI, вызванного МК-801
	30 и 60 мг/кг; внутрибрюшинно; 21 день	Улучшение тревожности и когнитивных нарушений, вызванных МК-801
	15, 30 и 60 мг/кг; внутрибрюшинно; 1 неделя	Улучшение тревожности и когнитивных нарушений, вызванных МК-801
	1 мг/кг; внутрибрюшинно; 30 дней	Ослабление двигательной гиперактивности на PND90, вызванное кополимером полиинозиновой и полицитидиловой кислот, введенным на GD9
Швейцарские мыши	15, 30 и 60 мг/кг; внутрибрюшинно; однократно	КБД (30 и 60 мг/кг) блокировал гиперлокомоцию, вызванную AMPH
	15, 30 и 60 мг/кг; внутрибрюшинно. 60 нмоль в 0,2 мкл; в прилежащее ядро головного мозга; однократно	КБД (60 мг/кг) ослабил вызванную KET гиперлокомоцию Ослабление изменений PPI, вызванных AMPH
Мыши Nrg1 HET	15 мг/кг; внутрибрюшинно; однократно	Модуляция нарушения PPI, вызванного МК-801
	1, 50 и 100 мг/кг; внутрибрюшинно; 21 день	КБД (50 и 100 мг/кг) улучшил гиперлокомоцию и беспокойство Отсутствие существенного улучшения PPI

AMPH: амфетамин; КБД: каннабидиол; GD: день беременности; HIPP: гиппокамп; KET: кетамин; MAM: метилазоксиметанола ацетат; NAM: метилазоксиметанола ацетат; Мыши Nrg1 HET: гетерозиготные мутантные мыши с нейрегулином 1; PFC: префронтальная кора; PND: послеродовой день; PPI: преимпульсное ингибирование. ↓ уменьшение; ↑ увеличение.



Большое количество этих подопытных животных было использовано для оценки потенциальной эффективности КБД для модуляции поведенческих и нейробиологических изменений, связанных с шизофренией. Одним из наиболее частых симптомов у людей с шизофренией является психомоторное возбуждение, которое фармакологически воспроизводится у грызунов путем введения агонистов дофаминовых рецепторов, таких как амфетамин или дексамфетамин. Антипсихотические препараты могут модулировать эту вызванную лекарствами двигательную гиперактивность. У данных подопытных животных высокая доза КБД снижала вызванную амфетамином и дексамфетамином двигательную гиперактивность, не вызывая дополнительные двигательные эффекты. Аналогичным образом, КБД нормализовал кетаминотворную гиперактивность при длительном, но не однократном введении. Интересно, что КБД не вызывал катаlepsии, демонстрируя тот же профильный срез, что и атипичные нейролептики.

Другим частым симптомом при шизофрении является неспособность отфильтровывать незначительные раздражители или создавать ассоциации для дальнейшей обработки, оба эффекта связаны с изменениями в сенсомоторной синхронизации. У подопытных животных эти изменения измеряются с помощью преимпульсного ингибирования реакции испуга, что позволяет оценивать поведение, характерное для шизофрении и эффективность новых потенциальных нейролептиков. В данной модели у швейцарских мышей системная премедикация КБД или его введение через прилежащее ядро мозга ослабляли вызванные амфетамином изменения преимпульсного ингибирования. В том же исследовании авторы сообщили об аналогичных результатах после премедикации ингибитором гидролиза анандамида URB597, предполагая, что улучшение, достигнутое с помощью КБД, может быть связано с его способностью увеличивать доступность анандамида. Эти результаты согласуются с результатами, полученными в ходе клинического исследования, более подробно описанного в следующем разделе данной обзорной статьи, в котором изучаются параллели между улучшением симптомов шизофрении после приема КБД и увеличения концентрации в плазме крови. Кроме того, аналогичная нормализация преимпульсного ингибирования и двигательной гиперактивности была обнаружена у крыс, предварительно получавших КБД. Эти поведенческие изменения могут быть связаны с регуляцией фосфорилирования путей киназы mTOR/p70S6 в оболочке прилежащего ядра мозга.

КБД продемонстрировал интересные эффекты на других подопытных животных с шизофренией. Салетти с соавторами показали, что однократное введение КБД у обезьян-капуцинов (разновидность *Sapajus*) полностью нормализовало изменения преимпульсного ингибирования, вызванные МК-801, неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. Аналогичным образом, однократное и длительное введение КБД модулировало нарушение преимпульсного ингибирования у мышей, вызванное МК-801, вовлекая, по крайней мере частично, рецепторы TRPV1. Длительное применение КБД также регулировало нарушения, вызванные введением МК-801 в тест социального взаимодействия и распознавания новых объектов у мышей, поведение, которое пытается имитировать негативные и когнитивные симптомы шизофрении. В этом исследовании высокая доза КБД показала ту же эффективность, что и антипсихотический препарат клоzapин. Более того, тесты на социальное взаимодействие и распознавание объектов новизны выявили защитные эффекты КБД при его введении после окончания длительного приема МК-801, где рецепторы 5-HT<sub>1A</sub>, по-видимому, играют важную роль. Несмотря на эти многообещающие результаты, в других исследованиях на грызунах КБД незначительно модулировало нарушение преимпульсного ингибирования, вызванное МК-801, без нормализации двигательной гиперактивности или социального взаимодействия. Однако премедикация КБД позволила избежать обоих изменений.

Совсем недавно подопытные генетически модифицированные животные с шизофренией, такие как мышечные мутанты *neuregulin1* (*Nrg1* HET), были использованы для оценки потенциальных антипсихотических эффектов КБД. *Neuregulin1* – это белок, участвующий в миграции нейронов, миелинизации и регуляции экспрессии глутаматергических NMDA- и ГАМК-рецепторов. Длительное введение высоких доз КБД увеличивало социальное взаимодействие у мутантных мышей при умеренном восстановлении нарушения преимпульсного ингибирования. Авторы выявили увеличение связывания ГАМК-рецептора в гранулярной ретроспленальной коре головного мозга мутантных мышей, получавших КБД, предполагая, что эти ГАМК-рецепторы могут быть частично ответственны за модуляцию поведения, индуцированную КБД. Фактически, некоторые авторы предположили, что КБД может воздействовать на ГАМК- и глутаматергические системы косвенно, но не исключительно, посредством его прямого действия на различные мишени эндоканнабиноидной, серотонинергической или опиоидной системы. Однако недавние исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что КБД модулирует ГАМКергическую систему, воздействуя непосредственно на ГАМК-рецепторы. Следовательно, воздействие КБД на ГАМКергические цепи может быть результатом как прямой, так и косвенной модуляции этой системы. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения роли ГАМКергической системы в антипсихотических эффектах КБД.

Эпидемиологические исследования на людях показали, что возникновение нежелательных явлений во время беременности увеличивает риск развития шизофрении в дальнейшем. По этой причине в последние годы значительно увеличилось количество исследований, в которых предпринимались попытки имитировать поведение, подобное тому, что возникает при шизофрении, путем воздействия на беременных грызунов различных негативных факторов. Одна из этих моделей основана на введении полиинозиновой: полицитидиловой кислоты (поли I:C) или антимиотического агента метилазоксиметанола ацетата (МАМ) в первые дни беременности (GD), чтобы вызвать активацию иммунной системы матери. У мышей, подвергшихся воздействию поли I:C (GD 9 или 15), КБД нормализовал повышенную двигательную активность и уменьшил изменения в распознавании, рабочей памяти и тревожности. Авторы обнаружили нормализацию СВ1г и глутаматдекарбоксилазы в префронтальную кору и гиппокамп соответственно. Аналогичным образом, длительное введение КБД в раннем возрасте развития модулировало долгосрочные поведенческие и нейробиологические последствия, включая изменения СВ1г мозга, вызванные введением МАМ на GD 17. Предыдущие исследования предполагали участие рецепторов СВ1г в антипсихотических эффектах КБД – один из первых описанных механизмов. Однако взаимодействие между КБД и СВ1г является спорным. С одной стороны, КБД, по-видимому, активирует СВ1г путем повышения уровня анандамида, вероятно, путем ингибирования его обратного захвата и метаболизма. И наоборот, в некоторых сообщениях предполагалось, что КБД может действовать как отрицательный аллостерический модулятор СВ1г. Следовательно, необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения роли СВ1г в антипсихотическом действии КБД. Аналогичным образом, можно было бы оценить влияние СВ2г на антипсихотические действия КБД, поскольку этот каннабиноидный рецептор был связан с шизофренией у грызунов и людей, и КБД, по-видимому, действует как обратный агонист таких рецепторов.

Мускариновые рецепторы М1/М4 и холинацетилтрансфераза также были связаны с модифицирующими эффектами КБД на изменения поведения, вызванные поли I:C. Кроме того, исследование *in vitro* показало, что КБД может также воздействовать на рецепторы дофамина D2, ингибируя связывание дофамина в гомогенизированной поперечнополосатой мышечной ткани крыс. Примечательно, что модуляция дофаминергической активности КБД, по-видимому, специфична для области мозга, поскольку его введение пациентам с психозом и болезнью Паркинсона модулировало психопатические симптомы без ухудшения двигательной активности. Таким образом, селективная модуляция дофаминергической системы в поперечнополосатой мышечной ткани обеспечивает антипсихотический эффект без экстрапирамидных побочных эффектов. Кроме того, как доклинические, так и клинические исследования показали, что, в отличие от типичных нейролептиков, КБД не повышает уровень пролактина в плазме, что добавляет больше доказательств в поддержку его хорошего профиля безопасности.

Таким образом, существующие научные результаты предполагают, что КБД может быть полезен для снижения интенсивности характерных проявлений шизофрении, с фармакологическим профилем, сходным с атипичными нейролептиками, с участием различных механизмов. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для улучшения понимания эффективности и безопасности КБД при шизофрении.

#### 4.3. Результаты клинических исследований

Многообещающие результаты, полученные на подопытных животных, побудили к разработке клинических испытаний для оценки его терапевтической полезности для лечения людей, страдающих от шизофрении или подверженных высокому риску ее развития (таблица 5). В двух клинических испытаниях оценивались эффекты длительного приема КБД у стабильных пациентов с шизофренией, получавших антипсихотические препараты. В первом случае КБД не вызывал изменений в позитивной или негативной симптоматике, как оценивалось по когнитивной батарее MATRICS и шкале позитивных и негативных синдромов по сравнению с плацебо. Кроме того, КБД не привел к какому-либо улучшению когнитивных нарушений, оцененных по когнитивной батарее MATRICS. С другой стороны, КБД не вызывал изменений в движениях, что, несомненно, является большим преимуществом по сравнению с современными антипсихотическими препаратами. Только седативный эффект значительно преобладал в группе, получавшей КБД, по сравнению с плацебо.

**Таблица 5. Основные результаты клинических испытаний при психозах и шизофрении**

Клиническое состояние	План клинического испытания	Размер выборки и пол	Дозы и способ введения КБД	Результаты	Нежелательные явления
Хроническая шизофрения	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	36 Группа КБД N = 18 (12 М/6 Ж) Группа плацебо N = 18 (13 М/5 Ж)	600 мг/сут; перорально; 6 недель	Никаких улучшений в показателях PANSS или МССВ	Никаких изменений в движении
Шизофрения или связанное с ней психотическое расстройство	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	88 Группа КБД N = 42 (28 М/14 Ж) Группа плацебо N = 44 (23 М/11 Ж)	1000 мг/сут; раствор для приема внутрь; перорально; 6 недель	↓ Положительные симптомы (PANSS) Улучшились когнитивные показатели (BACS) и общее функционирование (GAF)	Отсутствие изменений в уровне пролактина или метаболических изменений; Никакого увеличения веса; Никаких изменений в печени Легкие желудочно-кишечные расстройства
Острая параноидальная шизофрения	Рандомизированное клиническое исследование КБД в противовес амисульприду	39 Группа КБД N = 20 (15 М/5 Ж) Амисульпридная группа N = 19 (17 М/2 Ж)	800 мг/сут; перорально; 4 недели	↓ Показатели PANSS (нет разницы по сравнению с амисульпридом)	Меньшее количество экстрапирамидных эффектов Меньшая прибавка в весе Снижение уровня пролактина
Психоз на ранних стадиях болезни	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	34 Группа психозов N = 15 (10 М/5 Ж) Здоровые контрольные группы N = 19 (11 М/5 Ж)	600 мг; желатиновые капсулы; перорально; однократно	Ослабление дисфункциональной активации медиотемпоральной и префронтальной коры, а также медиотемпорально-стриарной функциональной связи во время вербального научения через парные ассоциации	-
Пациенты с клинически высоким риском (КВР) психоза	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	52 Антипсихотические препараты – не получавшие лечения участники с КВР психоза N = 33 (Группа КБД N = 16 (10 М/6 Ж) Группа плацебо N = 17 (7 М/10 Ж) Здоровые контрольные группы N = 19 (11 М/8 Ж)	600 мг; желатиновые капсулы; перорально; однократно	Улучшена активация правого хвостатого ядра, парагиппокампальной извилины и области среднего мозга во время выполнения вербальной задачи научения	-
Пациенты с КВР психоза	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	52 Антипсихотические препараты – не получавшие лечения участники с КВР психоза N = 33 (Группа КБД N = 16 (10 М/6 Ж) Группа плацебо N = 17 (7 М/10 Ж) Здоровые контрольные группы N = 19 (11 М/8 Ж)	600 мг; желатиновые капсулы; перорально; однократно	Ослабил повышенную активацию в левом островке / теменной покрывке и сократил время реакции при осуществлении задачи денежного стимула	-
Шизофрения	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной анонимной выборкой	28 КБД 600 мг группа N = 9 (5 М/4 Ж) КБД 300 мг группа N = 9 (6 М/3 Ж) Группа плацебо N = 10 (7 М/3 Ж)	300 или 600 мг; желатиновые капсулы; перорально; однократно	Не наблюдалось никаких эффектов в отношении SCWT и электродермальной чувствительности	-

BACS: Краткая оценка когнитивных способностей при шизофрении; КБД: каннабидиол; GAF: Глобальная оценка функционирования; КВР: клинический высокий риск; GI: желудочно-кишечный тракт; МССВ: Когнитивная батарея MATRICS Consensus; PANSS: Когнитивная батарея MATRICS Consensus; SCWT: Цветовой и словесный тест Струпа. ↓ уменьшение; ↑ увеличение.

Во втором клиническом исследовании, многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, КБД значительно улучшил позитивные психопатические симптомы (шкала (PANSS)). Также наблюдалась тенденция к повышению когнитивных функций (Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией, BACS) и общего функционирования (шкала общей оценки функционального статуса, GAF). Применение КБД не изменяло концентрацию пролактина в плазме, оценку по шкале Симпсона Ангуса, вес, окружность талии, функцию печени, маркеры воспаления или уровни холестерина ЛПВП – общие побочные эффекты современных антипсихотических препаратов. Распространенность побочных эффектов была одинаковой у пациентов, получавших КБД и плацебо, хотя в группе, получавшей КБД, наблюдалась высокая доля легких желудочно-кишечных осложнений.

Аналогичным образом, в рандомизированном клиническом исследовании с двойной анонимной выборкой КБД привел к значительным улучшениям по шкале PANSS, сопоставимым с амисульпридом, но с меньшим количеством экстрапирамидных симптомов, меньшим увеличением веса и меньшим повышением уровня пролактина. Кроме того, КБД хорошо переносился и существенно не влиял на функции печени или сердца. Таким образом, профиль безопасности КБД был лучше, чем у атипичного нейролептика амисульприда. Также наблюдалось увеличение концентрации анандамида в плазме крови у пациентов с шизофренией, получавших КБД, что подчеркивает это как потенциальный механизм действия, лежащий в основе эффектов КБД.

Дополнительные клинические исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) показали, что однократная доза КБД ослабляла сниженную активность, обнаруженную в средне-височных, префронтальных и стриарных областях мозга пациентов с шизофренией при выполнении вербальных парных учебных заданий. КБД также ослаблял гиппокампадно-стриарную функциональную связь у этих пациентов по сравнению со здоровыми контрольными группами. В исследованиях нейровизуализации также использовалась методика фМРТ у пациентов, не принимающих антипсихотические препараты, с клинически высоким риском развития психоза во время вербального обучения или задания с денежным стимулом. В задаче вербального обучения однократная доза КБД улучшила активацию в правом хвостатом ядре, а также в парагиппокампадной извилине и среднем мозге во время кодирования и запоминания, соответственно. Кроме того, КБД ослаблял гиперактивацию левого островка головного мозга/теменной оболочки и нормализовал время реакции в задаче с денежным стимулом. Однако КБД не улучшал избирательное внимание у пациентов с шизофренией, оцениваемое с помощью словесно-цветового теста Струпа. Несмотря на эти результаты, авторы не исключали возможного благоприятного эффекта после длительного приема КБД.

В настоящее время три текущих клинических исследования (NCT03883360; NCT02926859; NCT04411225) оценивают эффективность КБД по сравнению с плацебо или оланзапином при психозах и шизофрении. Результаты этих клинических исследований должны быть доступны в ближайшие несколько лет, предоставляя доказательства потенциальной полезности КБД при психотических расстройствах.

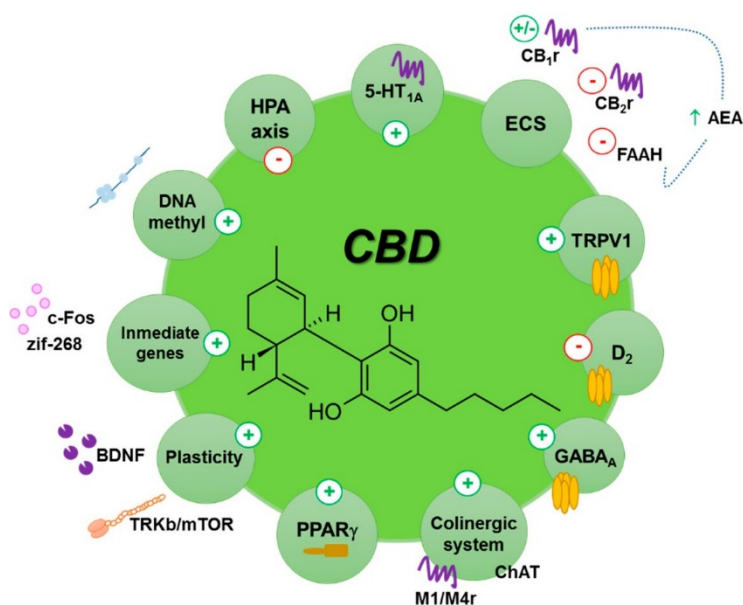
Таким образом, хотя клинические исследования неоднородны, полученные результаты свидетельствуют о потенциале КБД в качестве монотерапии или в качестве дополнительного лечения шизофрении. Однако необходимы дополнительные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования для оценки эффективности и уточнения профиля побочных эффектов.

## 5. Выводы и заключения

Наши результаты показывают, что КБД может быть потенциальным препаратом для лечения тревоги, депрессии, шизофрении и связанных с ними психотических расстройств. В целом, моделирование на животных показало, что введение КБД сводит к минимуму беспокойство, депрессию и поведение, вызванное стрессом. Также были обнаружены некоторые отрицательные результаты, свидетельствующие о том, что анксиолитические и антидепрессивные свойства КБД зависят от вида/штамма, возраста, пола, доз, способа введения и периода действия (однократно или длительно). Аналогичным образом, при шизофрении и связанных с ней психотических расстройствах различные виды моделирования на животных показывают, что КБД эффективен для регулирования гиперактивности и изменений преимпульсного ингибирования, с фармакологическим профилем, сходным с атипичными нейролептиками, и участием различных механизмов.

Одной из особенностей КБД является его многофакторный молекулярный профиль, действующий на более чем 65 мишеней, включая рецептор 5-HT<sub>1A</sub>, рецептор 5<sub>5</sub>, связанный с G-белком (GPR55), рецепторы каннабиноидов (CB1<sub>r</sub> и CB2<sub>r</sub>), опиоидные рецепторы ( $\delta$  и  $\mu$ ), валиноидный рецептор TRPV-1 и другие. Это затрудняет идентификацию нейробиологических механизмов, с помощью которых КБД вызывает свои поведенческие эффекты. Однако совокупные полученные данные свидетельствуют о том, что определенные мишени, по-видимому, играют более важную роль, чем другие, в анксиолитическом, антидепрессивном и антипсихотическом эффектах КБД, в зависимости от модели, используемой на животных.

Например, рецептор 5-HT<sub>1A</sub> играет значительную роль в анксиолитическом действии КБД в некоторых исследованиях, но в других, при использовании различных экспериментальных условий, CB<sub>1</sub>r, по-видимому, является наиболее тесно вовлеченной мишенью. Несмотря на эти расхождения, имеется достаточно сообщений, чтобы сделать вывод, что оба рецептора, наряду с дополнительными элементами, имеющими решающее значение для эмоциональных реакций и когнитивной обработки, такими как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, анандамид, каннабиноид CB<sub>2</sub>r, факторы нейрогенеза и рецепторы GABA<sub>A</sub>, прямо или косвенно участвуют в действиях, вызванных приемом КБД при этих заболеваниях (Рисунок 1). Необходимы дальнейшие исследования для полного выяснения механизмов действия, лежащих в основе анксиолитических, антидепрессивных и антипсихотических эффектов КБД, например, оценки роли GPR55, поскольку КБД, по-видимому, действует как антагонист этого рецептора, и дополнительные доказательства подтверждают его участие в тревоге.



**Рисунок 1.** Схематическое представление основных гипотетических механизмов, описанных для анксиолитического, антидепрессивного и антипсихотического действия КБД. АЕА: анандамид; 5-HT<sub>1A</sub>: серотониновый рецептор 1A; BDNF: нейротрофический фактор, доставляемый в мозг; CB<sub>1</sub>r: каннабиноидный рецептор CB1; CB<sub>2</sub>r: каннабиноидный рецептор CB2; ChAT: холинацетилтрансфераза; D<sub>2</sub>: дофаминовый рецептор D2; DNA methyl: метилирование ДНК; ECS: эндоканнабиноидная система; FAAH: амидгидролаза жирных кислот; HPA axis: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; M1/M4r: мускариновые рецепторы 1 и 4; PPAR<sub>γ</sub> гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; TrkB/mTOR: тропомизин-рецептор-киназы В/мишень рапамицина в клетках; TRPV1: катионный канал транзитного рецепторного потенциала подсемейства V член 1.

В большинстве исследований, проводимых на людях, оценивалось анксиолитическое действие КБД у здоровых добровольцев или у пациентов с тревогой, вторичной по отношению к другому клиническому состоянию, такому как расстройства, связанные с употреблением наркотиков. В нескольких исследованиях были включены пациенты с диагнозом тревожное расстройство. Кроме того, небольшое число пациентов, включенных в эти исследования, не позволяет сделать окончательных выводов. Аналогичный сценарий происходит и с ПТСР, где предварительные (но небольшие) клинические исследования показывают, что КБД снижает тяжесть ПТСР. В случае депрессивных расстройств существует нехватка исследований, оценивающих проявление действия КБД. Эффективность КБД для уменьшения симптомов депрессии была оценена только у пациентов с хронической болью или у тех, кто употреблял коноплю, - результаты были положительными. Применительно к шизофрении, больший объем фактических данных свидетельствует о возможной эффективности КБД в качестве монотерапии или дополнительного лечения. Все проведенные клинические исследования показывают, что КБД хорошо переносится, без экстрапирамидных побочных эффектов, а именно меньший набор веса и более низкий уровень пролактина, по сравнению с данными при приеме современных антипсихотических препаратов. Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что КБД представляет интересный профиль соотношения риска и пользы, который заслуживает дальнейшего изучения в крупных клинических исследованиях, например, на пациентах разного возраста, чтобы обеспечить его безопасность при применении у детей и пожилых людей.

Все представленные результаты показывают, что КБД играет значительную роль в регуляции поведения, связанного с тревогой и депрессией, когнитивных функций и способностью передвигаться. Тем не менее, необходимо разработать дополнительные, более масштабные исследования на животных и людях, чтобы окончательно охарактеризовать полезность, безопасность и эффективность КБД при этих психических расстройствах. Текущие клинические исследования с двойной анонимной выборкой, которые, как ожидается, завершатся в ближайшие несколько лет, будут иметь важное значение для определения того, действительно ли КБД является возможным способом улучшения фармакологического лечения такого типа психических пациентов.