

[Front Pharmacol.](#) 2020; 11: 595635.

Опубликовано онлайн 15 дек 2020 г. doi: [10.3389/fphar.2020.595635](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595635)

PMCID: PMC7770114

PMID: [33384602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33384602/)

Каннабидиол как терапевтическая мишень: доказательства его нейропротекторной и нейромодулирующей функции при болезни Паркинсона

[Фелипе Патрисио](#), ¹[Алан Аксель Моралес-Андрате](#), ¹[Алейди Патрисио-Мартинес](#), ^{1,2} и [Ильуикамина Даниэль Лимон](#) ^{1,*}

Аннотация

Фитоканнабиноиды растения *Конопля посевная* (*Cannabis sativa L.*) с древних времен предлагались в качестве фармакологической альтернативы для лечения различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Интересно, что каннабиноидные рецепторы (КБР) высоко экспрессируются в базальных ганглиях (БГ) как у животных, так и у людей. БГ – это подкорковые структуры, которые регулируют инициацию, выполнение и ориентацию движения. КБР регулируют дофаминергическую передачу в nigro-стриарном пути и, таким образом, также в цепи БГ. Функционирование БГ нарушается при патологиях, связанных с двигательными расстройствами, особенно при болезни Паркинсона (БП), которая вызывает моторные и немоторные симптомы, включающие ГАМК-ергические, глутаматергические и дофаминергические нейронные сети. На сегодняшний день наиболее эффективным лекарством от БП является леводопа (L-DOPA); однако длительное лечение леводопой вызывает длительные дискинезии, обусловленные L-DOPA дискинезиями (LID). Поскольку нейромодуляция предлагает новую стратегию лечения пациентов с БП, исследования были сосредоточены на эндоканнабиноидной системе (ЭКС), поскольку она участвует в физиологической нейромодуляции БГ для контроля движения. Было показано, что КБР ингибируют высвобождение нейромедиаторов, в то время как эндоканнабиноиды (ЭКБ) играют ключевую роль в синаптической регуляции БГ. В последнее десятилетие было показано, что каннабидиол (КБД), непсихотропный фитоканнабиноид, оказывает компенсаторное действие как на ЭКС, так и в качестве нейромодулятора и нейропротектора в таких моделях, как 6-гидроксидопамин (6-OHDA), 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин

Переведено по заказу компании ООО «СИБИДИ РУ» для проекта Motherplant

www.motherplant.ru \ www.thecbd.ru

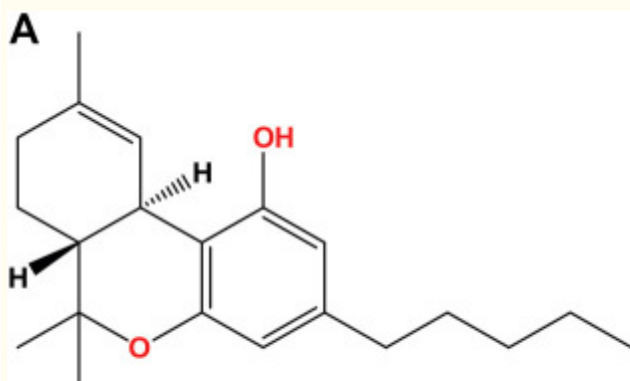
(МРТР), и резерпин, а также другие модели БП. Хотя нейропротекция, вызванная КБД, наблюдаемая на подопытных животных с БП, была приписана активации рецептора CB1, недавние исследования, проведенные на молекулярном уровне, показали, что КБД способен активировать другие рецепторы, такие как CB2 и рецептор TRPV-1, оба из которых экспрессируются в дофаминергических нейронах из *нигро-стриарного* пути. Эти результаты открывают новые направления научных исследований воздействия КБД на уровень нейронной коммуникации. Каннабидиол активирует рецепторы PPAR γ , GPR55, GPR3, GPR6, GPR12 и GPR18, вызывая различные биохимические, молекулярные и поведенческие эффекты из-за широкого спектра рецепторов, которые он активирует в ЦНС. Учитывая небольшое количество доступных в настоящее время альтернатив фармакологического лечения БП, поиск молекул с терапевтическим потенциалом для улучшения нейронной коммуникации имеет решающее значение. Следовательно, требуется исследование КБД и механизмов, участвующих в его функционировании, чтобы выяснить, может ли активация рецептора быть альтернативой лечению как БП, так и LID.

Ключевые слова: каннабидиол (КБД), нейропротекторный, нейромодулирующий, L-DOPA-индуцированная дискинезия, болезнь Паркинсона

[Перейти к:](#)

Каннабидиол: происхождение, фармакокинетика и фармакодинамика

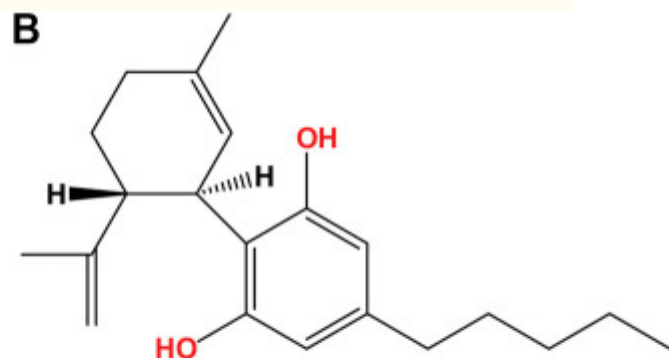
Таксономически растение *Конопля посевная* относится к семейству коноплевых ([Руссо, 2007](#)), которое, как недавно было обнаружено, включает роды *каннабис* (*Cannabis*), *хумулус* (*Humulus*) и *целтис* (*Celtis*). *Конопля посевная* имеет три разновидности: *сатива* (*sativa*), *индика* (*indica*) и *рудералис* (*ruderalis*) ([МакПартланд, 2018](#)). В конопле посевной активными соединениями являются фитоканнабиноиды, наиболее распространенным соединением из которых является Δ 9-тетрагидроканнабидиол (ТГК), который обладает психоактивными фармакологическими эффектами, в то время как каннабидиол (КБД), его второе по распространенности соединение, обладает психоактивными/непсихотропными фармакологическими эффектами и является более перспективным с медицинской точки зрения, чем ТГК ([Айбиас Бих и др., 2015](#)) ([Рисунок 1](#)). ТГК и КБД первоначально образуются в виде карбоновых кислот (например, Δ 9-THCA, CBDA), которые декарбоксилируются в нейтральную форму, процесс, происходящий естественным образом по мере старения растения и при воздействии света или тепла ([Ханус и др., 2016](#); [Ванг и др., 2016](#)).



Δ9-тетрагидроканнабидиол

РИСУНОК 1

Химические структуры, (А) ТГК и (В) КБД, главные фитоканнабидиолы, получаемые из растения каннабис, тетрагидроканнабидиолы; КБД, каннабидиол.



Каннабидиол

В то время как доклинические и клинические исследования показали, что ТГК вызывает тревогу и психопатические симптомы у здоровых людей, было обнаружено, что потребление КБД значительно снижает действие ТГК, причем КБД, как было показано, оказывает антагонистическое действие по отношению к ТГК ([Dalton et al., 1976](#); [Zuardi et al., 2006](#)). Интересно, что было показано, что оба соединения влияют на воспаление, беспокойство, рвоту и тошноту; более того, было высказано предположение, что они действуют как нейропротекторы и антиоксиданты ([Pertwee 2004](#); [Cascio and Pertwee, 2014](#)). Сообщалось о стратегическом применении обоих соединений для облегчения боли при раке и нейропатической боли при рассеянном склерозе ([Zajicek and Apostu, 2011](#); [Fine and Rosenfeld, 2014](#); [Dariš et al., 2019](#)). Исследования КБД показали, что он участвует в регуляции эндоканнабиноидной системы (ЭКС), важные характеристики которой будут обобщены в настоящем обзоре.

ЭКС представляет собой сложную липидную ячеистую структуру, состоящую из каннабиноидных рецепторов (КБР), эндогенных лигандов и ферментов, участвующих в деградации и синтезе эндоканнабиноидов ([Рисунок 2](#)). Химические вещества, полученные из амидов жирных кислот и диацилглицеринатов, эндоканнабиноидов (ЭКБ), синтезируются эндогенно у млекопитающих и вырабатываются по требованию в ответ на повышенные уровни внутриклеточного кальция ($[Ca^{2+}]_i$) ([Di Marzo et al., 1998](#); [Mechoulam and Parker, 2013](#)). Основными ЭКБ являются арахидоноилэтаноламин, также известный как анандамид (АЕА), и 2-арахидоноилглицерин (2-AG) ([Devane et al., 1992](#); [Mechoulam et al., 1995](#); [Sugiura et al., 1995](#)).

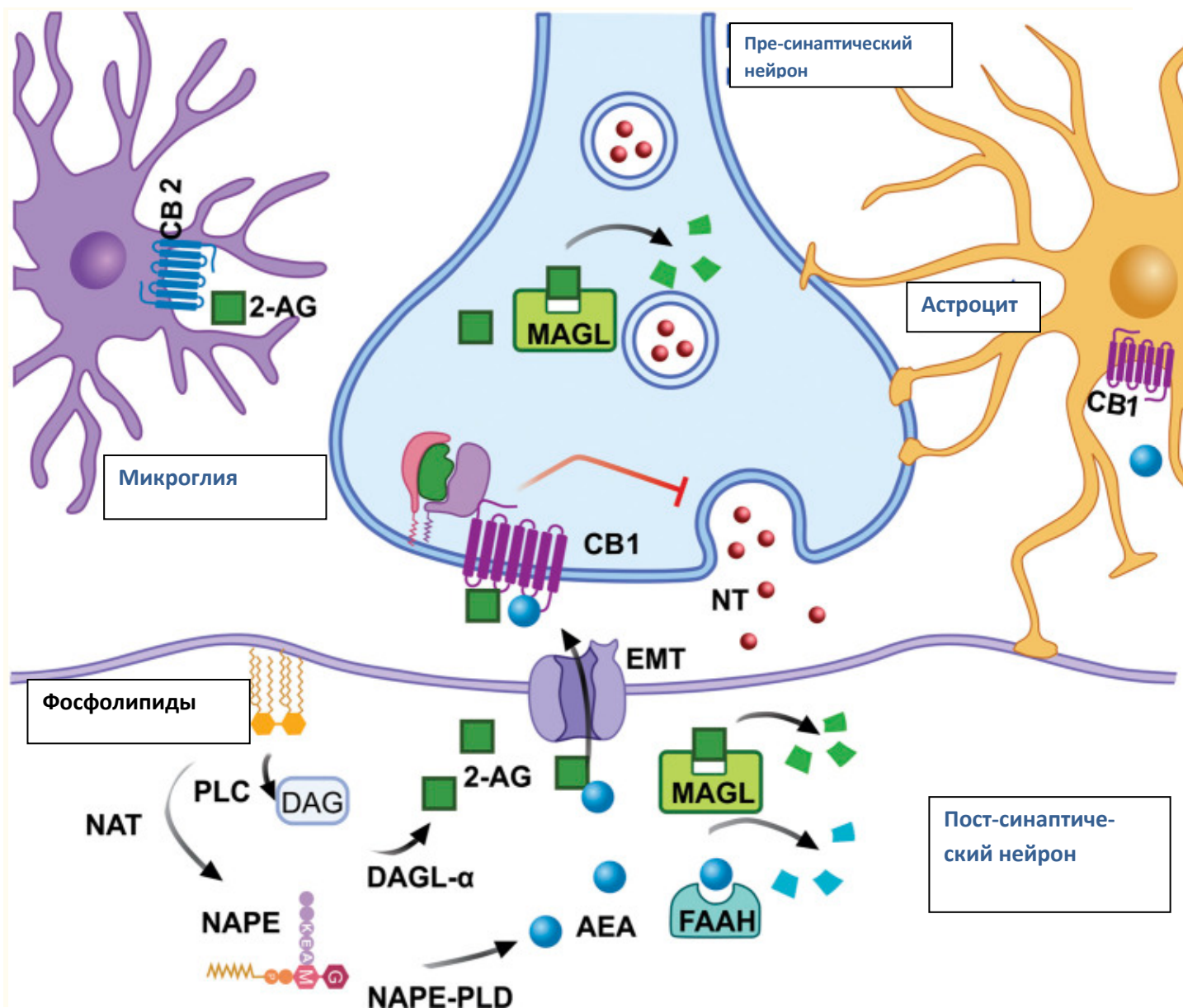


РИСУНОК 2

ЭКБ синтезируется из мембранных фосфолипидов. NAT синтезирует предшественник NAPE, который впоследствии, под действием PLD, продуцирует AEA в цитоплазме постсинаптического нейрона (или спинного мозга нейрона). AEA покидает цитоплазму и попадает в синаптическое пространство посредством диффузии и/или действия EMT, чтобы, оказавшись внутри, AEA активировал каннабиноидные рецепторы, которые ингибируют высвобождение NT. Дегградация AEA при EMT регулируется FAAH, который продуцирует метаболиты, такие как AA и EA. 2-AG требует образования предшественника DAG с помощью PLC, который затем под действием диацилглицероллипазы α и вместе с арахидоновой кислотой генерирует 2-AG, который затем покидает синаптическое пространство для активации каннабиноидных рецепторов, которые также присутствуют в микроглия и/или астроцитах и могут быть разрушены посредством MAGL как в пре, так и в постсинапсе, генерируя AA и G в качестве метаболитов. Сокращения: ЭКБ, эндоканнабиноиды; NAT, N-ацилтрансфераза; NAPE, N-ацилфосфатидилэтаноламин; PLD, фосфолипаза D; AEA, анандамид; NT, нейротрансмиттеры; EMT, эндоканнабиноидный мембранный транспортер; FAAH, амидгидролаза жирных кислот; AA, арахидоновая кислота; EA, этаноламин; 2-AG, 2-

арахидоноилглицерин; DAG, диацилглицерин; PLC, фосфолипаза C; MAGL, моноацилглицероллипаза.

Синтез АЕА производится путем гидролиза предшественника фосфолипидов, N-ацил-фосфатидилэтаноламина (NAPE), который осуществляется ферментом N-ацил-фосфатидилэтаноламин-фосфолипазой D (NAPE-PLD). Имеются доказательства того, что АЕА образуется из N-ацил-лизофосфатидилэтаноламина (NALPE) под действием ферментов лизофосфолипазы D (lysoPLD), α/β -гидролазы 4 (ABH4) и фосфолипазы C (PLC). Другой экБ, 2-AG, синтезируется посредством активации PLC, таким образом, образуя 1,2-диацилглицерин (DAG), который, в свою очередь, превращается в 2-AG диацилглицероллипазой (DAGL), которая также может быть синтезирована из sn-1-лизофосфолипидов путем последовательного действия фосфолипазы A1 (PLA1) и лизофосфолипазы C ([Di Marzo et al., 2015](#)). Основными ферментами разложения экБ являются амидгидролаза жирных кислот (FAAH) и моноацилглицероллипаза (MAGL). FAAH расположен как в соме, так и в постсинаптических дендритах нейронов и связан с мембранами цитоплазматических органелл, которые служат резервуаром $[Ca^{2+}]_i$, митохондриями и гладким эндоплазматическим ретикулумом. DAGL и MAGL расположены в постсинаптических дендритах и пресинаптических нейронах соответственно, причем последние экспрессируются при метаболизме 2-AG, основного субстрата. Как АЕА, так и 2-AG метаболизируются FAAH, при этом другие ферменты, такие как семейства α/β -гидролаз 6 и 12 (ABHD6 и ABHD12), также участвуют, хотя и в меньшей степени (<10%) ([Mechoulam and Parker, 2013](#)).

В отличие от классической формы высвобождения нейромедиаторов, экБ высвобождаются из постсинаптического нейрона, чтобы затем ретроградно взаимодействовать с его специфическими рецепторами ([Di Marzo et al., 1998](#); [Di Marzo et al., 2015](#)). Было высказано предположение, что высвобождение экБ, но главным образом АЕА, происходит через транспортер, называемый *эндоканнабиноидным мембранным транспортером*: ([Yates and Barker, 2009](#); [Fowler 2013](#)). После высвобождения в синаптическое пространство эти экБ взаимодействуют со своими специфическими рецепторами ([Рисунок 2](#)). КБР были клонированы, охарактеризованы и классифицированы на два подтипа, каннабиноидный рецептор типа 1 (CB1) ([Matsuda et al., 1990](#)) и каннабиноидный рецептор типа 2 (CB2) ([Munro et al., 1993](#)), которые представляют собой белки, содержащие семь трансмембранных доменов, соединенных с ингибирующими G-белками ($G\alpha_i$). На молекулярном уровне активация CB1-рецептора ингибирует высвобождение пресинаптических нейротрансмиттеров посредством ингибирования фермента аденилилциклазы (AC), пути аденилатмонофосфатного круга/протеинкиназы A (сАМР/РКА) и ингибирования зависимых от напряжения Ca^{2+}

каналов ([Mackie, 2006](#); [Kano et al., 2009](#)). Этот физиологический механизм гарантирует, что ЭКС играет нейромодулирующую роль.

Фармакокинетика КБД изменчива и зависит от способа введения (перорально, внутривенно, сублингвально, местно, ингаляционно и трансдермально), типа вводимого продукта, сопутствующего приема пищи и лекарственного взаимодействия. Сообщалось, что фармацевтические формы с липидными наполнителями улучшают всасывание КБД ([Zgair et al., 2016](#)), при этом исследование, проведенное на субъектах, которые принимали пищу до введения с помощью эрозола, содержащего ТГК/КБД, показало пятикратное увеличение площади под кривой (AUC) и трехкратное увеличение C_{max} , а также удлинение T_{max} ([Stott et al., 2013](#)). При применении сублингвальных капель в дозе 20 мг достигается T_{max} 2,17 ч и C_{max} 2,05 нг/мл ([Guy and Flint, 2004](#)). При ингаляционном введении T_{max} составляло 0,17 ч, а C_{max} – 28,2 нг/мл у непостоянных пользователей, в то время как T_{max} 0,29 ч и C_{max} 76,3 нг/мл были получены у постоянных пользователей, как при введении доз 1,5 мг ([Swortwood et al., 2017](#)). Индивидуальные различия означают, что механизмы введения каннабиноидов сильно варьируются, при этом показано, что пероральное введение КБД имеет биодоступность 13-19% ([Mechoulam et al., 2002](#)). Вapоризацию следует рассматривать как многообещающий способ введения, учитывая, что она может улучшить биодоступность, не представляя риска для потребителя, при условии правильного использования ([Varlet et al., 2016](#)).

Каннабидиол в основном выводится с калом, причем часть препарата выводится в неизменном виде ([Perez-Reyes et al., 1976](#)), в то время как примерно 100 метаболитов КБД, по оценкам, выводятся почками ([Huestis, 2007](#)). Он в основном метаболизируется как путем окисления, так и гидроксилирования в различных участках молекулы, вызывая сложный процесс деградации. Другие метаболиты образуются путем β -окисления и биотрансформации боковой цепи пентила и гидроксилирования в С-6 и С-7 ([Harvey and Mechoulam, 1990](#)), в то время как метаболитами с наибольшей концентрацией являются 7-СООН-CBD и 6-ОН-CBD, которые выводятся в неизменном виде или в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты ([Devinsky et al., 2018](#)).

Сообщалось, что метаболит 7-ОН-CBD как ингибирует FAAH ($IC_{50} = 34$ мкм), так и снижает метаболизм АЕА в культуре базофильных клеток ($IC_{50} = 50$ мкм) ([Bisogno et al., 2001](#)). Более того, сообщалось, что как 7-ОН-CBD, так и 7-СООН-CBD оказывают противовоспалительное действие и ингибируют выработку оксида азота (NO), активных форм кислорода (АФК) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) ([Mechoulam et al., 2010](#)).

При том, что сообщалось об ингибировании изоформ CYP1A1, 1A2, 2C9 и 1B1, ингибирование изоформ CYP2C19 и 3A4 является более мощным ([Bornheim and Grillo, 1998](#); [Zendulka et al., 2016](#); [Arellano et al., 2017](#)). Это ингибирование может оказывать синергический эффект в присутствии барбитуратов ([Paton and Pertwee 1972](#)). Хотя КБД может прерывать гидролиз ТКК цитохромом P450, ни в одном из соединений не сообщается о фармакокинетических изменениях. Метаболиты КБД, такие как 7-ОН или 7-СООН-CBD, оказывают противовоспалительное действие и ингибируют образование NO, АФК, TNF- α , IL-1 β , NF- κ B и IL-6 ([Watzl et al., 1991](#); [Kozela et al., 2010](#); [Mechoulam et al., 2010](#)). Кроме того, КБД снижает выработку простагландинов ([Costa et al., 2004](#)) и синтаз оксида азота (NOS) ([Esposito et al., 2006](#)), что указывает на путь противовоспалительных или антиноцицептивных эффектов, в то время как одним из эффектов 6-оксо-CBD (метаболита КБД) является противосудорожное действие ([Carlini et al., 1975](#)). Поскольку КБД не влияет на метаболизм 2-AG ([Rimmerman et al., 2011](#)), он не влияет на действие рецепторов CB1 и CB2. Следует отметить, что эффекты ЭКБ и фитоканнабиноидов, особенно КБД, зависят от экспрессии и анатомического расположения КБР в головном мозге.

Хотя механизм действия, с помощью которого КБД проявляет свои терапевтические эффекты, на сегодняшний день остается неясным, взаимодействия между КБД и различными молекулярными мишенями можно разделить на взаимодействия, которые либо зависят от ЭКС, либо независимы от них. ЭКС-зависимые эффекты КБД проявляются через рецепторы CB1, CB2 и TRPV-1, как и его взаимодействие с ферментом FAAH. Поскольку КБД представляет собой липофильную структуру, он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, таким образом, модулировать определенные зоны ЦНС ([Calapai et al., 2020](#)). Считалось, что КБД обладает низким сродством к КБР и способен активировать их при высоких концентрациях (> 10 мкм) ([Howlett and Fleming, 1984](#)), однако сообщалось, что при низких концентрациях он действует на аллостерический сайт рецептора CB1 ([Laprairie et al., 2015](#)), который может максимизировать связывание ортостерического зонда. Между тем, при более высоких концентрациях это действие может уменьшить связывание ортостерического зонда, создавая колоколообразную кривую ([Tham et al., 2019](#)). Каннабидиол действует как обратный агонист на рецепторы CB1 и CB2, что продемонстрировано эффективностью его антагонистических свойств против агонистических эффектов, индуцированных CP55940 на рецепторы CB1 и CB2 в анализах связывания [35S]GTP γ S, проведенных на мембранных средствах ([Thomas et al., 2007](#)). Значения K_b , полученные для КБД как антагониста CP55940-индуцированного связывания [35S]GTP γ S, составляли 79 и 65 нМ для CB1 и CB2 соответственно, в то время как значения K_i для смещения [3H]CP55940 составляли 4,9 и 4,2 мкм для CB1 и CB2 соответственно ([Thomas et al., 2007](#)). Эти выводы были подтверждены недавними сообщениями, показывающими, что КБД не

обязательно должен присутствовать в ортостерическом участке, чтобы действовать как обратный агонист, что означает, что он может индуцировать неконкурентную отрицательную аллостерическую модуляцию рецептора CB1 ([Laprairie et al., 2015](#)). Кроме того, было обнаружено, что при 100 нМ КБД является отрицательным аллостерическим модулятором CB2, при этом значение K_i 4,2 мкМ наблюдалось для смещения WIN55212.2 ([Martínez Pinilla et al., 2017](#)). Эти результаты демонстрируют, что каннабидиол является высокоэффективным антагонистом агонистов КБР в головном мозге и обладает отрицательным аллостерическим модулирующим эффектом ([Рисунок 3](#)).

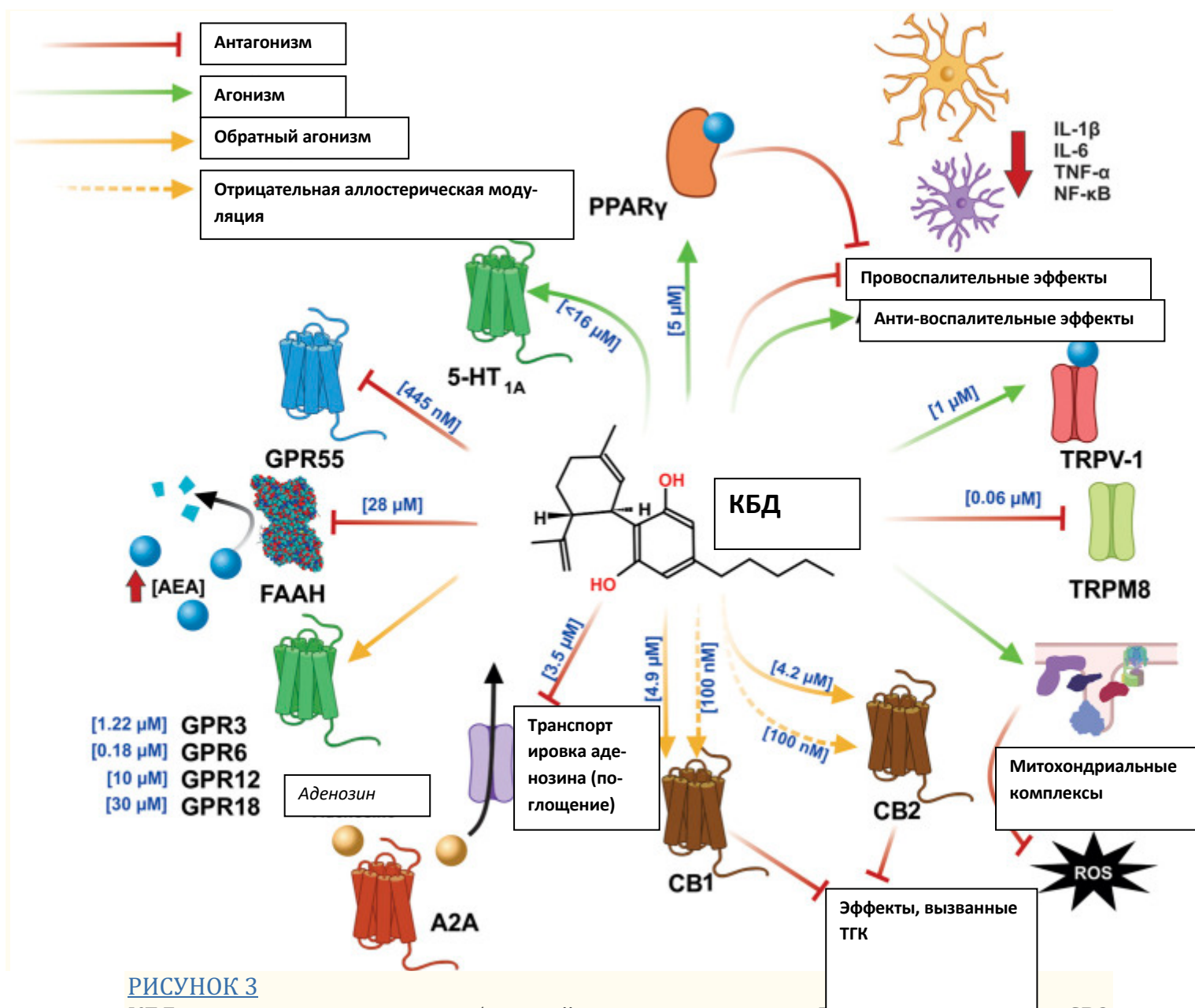


РИСУНОК 3

КБД оказывает агонистоподобное действие на рецепторы PPAR γ , TRPV1, CB1 и CB2 путем ингибирования фермента, который разрушает AEA и FAAH, что приводит к увеличению концентрации AEA и усилению взаимодействия с указанными рецепторами. Кроме того, КБД ингибирует GPR55 и TRPM8 и оказывает эффект обратного антагониста на рецепторы GPR3, GPR6, GPR12, CB1 и CB2; более того, в CB1 и CB2 он может

функционировать как отрицательный аллостерический модулятор, который участвует в блокировании эффектов ТГК. Противовоспалительные эффекты КБД проявляются за счет непосредственного уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов и увеличения синтеза противовоспалительных цитокинов. КБД также уменьшает воспаление за счет стимуляции PPAR γ . Часть его антиоксидантных эффектов достигается за счет повышенной активности митохондриальных комплексов I, II, II-III и IV. Сокращения: КБД, каннабидиол; PPAR γ , рецептор γ , активируемый пролифератором пероксисом; TRPV1, рецептор переходного потенциала V1; CB1, каннабиноидный рецептор типа 1; CB2, каннабиноидный рецептор типа 2; АЕА, анандамид; FAAH, амидгидролаза жирных кислот; GPR55, рецептор, связанный с G-белком 55; TRPM8, рецептор переходного потенциала M8; GPR3, рецептор, связанный с G-белком 3; GPR6, рецептор, связанный с G-белком 6; GPR12, рецептор, связанный с G-белком 12; ТГК, тетрагидроканнабинол.

Также сообщалось, что КБД способен ингибировать некоторые эффекты ТГК ([Zuardi et al., 1982](#)), действуя как отрицательный аллостерический модулятор как на CB1, так и на CB2 ([Laprairie et al., 2015](#); [Martí nez-Pinilla et al., 2017](#)). Кроме того, вычислительные модели идентифицировали аллостерический сайт на рецепторе CB1, который способен связываться с КБД и, таким образом, способствовать конформационным изменениям рецептора либо в его активном, либо в неактивном состоянии. Эти результаты могут объяснить негативные аллостерические модулирующие эффекты КБД на рецептор CB1 с возможным участием других молекулярных мишеней (а именно независимых взаимодействий в ЭКС), которые в совокупности способствуют эффектам, наблюдаемым как в экспериментальных исследованиях *in vitro*, так и *in vivo* ([Chung et al., 2019](#)). Механизм, с помощью которого функционирует КБД, может быть объяснен как предвзятый агонизм, а именно то, что он выбирает, «какие сигнальные пути активируются при связывании с рецептором». В 2018 году сообщалось, что КБД, применяемый в концентрациях 100 нМ, вызывает смещенный эффект агонизма против воздействия ТГК, повышая уровни цАМФ и снижая активность ERK $\frac{1}{2}$ (регулируемая внеклеточными сигналами киназа), таким образом противодействуя эффектам, вызванным ТГК. Эти данные могут объяснить противоречивую фармакологию КБД, а именно, взаимодействует ли он с каннабиноидными рецепторами или нет, и является результатом связывания двух рецепторов, CB1 или CB2, с аллостерическими сайтами ([Navarro et al., 2018](#)). В ЭКС КБД может оказывать действие в качестве непрямого агониста рецептора CB1 путем ингибирования как фермента FAAH, так и транспортера АЕА ([Bisogno et al., 2001](#); [Ligresti et al., 2006](#); [De Petrocellis et al., 2011](#)), что приводит к увеличению уровней АЕА и, следовательно, в активации рецептора CB1 ([Howlett et al., 2010](#)), хотя он также может взаимодействовать с CB2, TRPV1 и PPAR γ ([Pertwee and Ross, 2002](#); [Ross, 2003](#); [Bouaboula et al., 2005](#)). Рецептор TRPV-1 является молекулярной мишенью для фармакологических эффектов КБД ([Bisogno et al., 2001](#)), которые обладают высокой эффективностью (продуцируют EC50 в 1 мкМ) ([De Petrocellis et al., 2011](#)) и, посредством TRPV-1, повышают уровни Ca $^{2+}$ (продуцируют EC50 0,7 мкМ) ([Ligresti et al., 2006](#)). Более

того, КБД, включая его предшественника, связывается при [5 мкм - >11,6 мкм] и активирует PPAR γ при [10 -20 мкм], в то время как каннабидиоловая кислота (КБДК) связывается при [7,6 мкм] и активирует PPAR γ и более эффективна, чем КБД, в активации PPAR γ при концентрациях [10 -25 мкм] ([O'Sullivan et al., 2009](#); [Nadal et al., 2017](#)) ([Рисунок 3](#)).

Примечательным среди независимых механизмов, оказываемых КБД в ЭКС, является агонистическое связывание рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), GPR3, GPR6, GPR12 и GPR18, которые считаются сиротскими рецепторами ([Morales and Reggio, 2017](#)). Однако лизофосфатидилинозитол считается эндогенным рецептором для GPR55 ([Alhouayek et al., 2018](#)). КБД проявляет снижение зависимо от концентрации рекрутирования β -аррестина ii как к GPR3, так и к GPR6, но с большей эффективностью для последнего (значения EC50 1,22 и 0,18 мкм соответственно) ([Laun and Song, 2017](#)). Кроме того, КБД значительно уменьшает накопление цАМФ, стимулируемое GPR12, в зависимости от концентрации, что соответствует приблизительному EC50 10 мкм ([Brown et al., 2017](#)). Таким образом, эти результаты показывают обратный агонистический эффект рецепторов GPR3, GPR6 и GPR12. Сообщается, что КБД обладает низким уровнем эффективности в качестве агониста при рекрутировании β -аррестина через GPR18 в концентрации 30 мкм ([Console-Bram et al., 2014](#)). Однако КБД действует как антагонист эффектов, индуцируемых N-арахидоноилглицином (NAGly) и ТГК, на миграцию и морфологию микроглии ([McHugh et al., 2014](#)). Вероятно, что функциональность КБД как агониста и антагониста зависит от экспрессии рецептора GPR18 и что КБД также может действовать как смещенный агонист в этом GPCR ([Morales et al., 2020](#)). Следует отметить, что, основываясь на обратном агонистическом эффекте, который, как было показано, оказывает КБД на рецептор GPR55, предлагаются новые терапевтические стратегии для лечения нейродегенеративных заболеваний с помощью вероятного механизма этого фитоканнабиноида ([Ryberg et al., 2007](#); [Kaplan et al., 2017](#)). Рецептор GPR55 связан с белками Ga12/13 и Gaq, в то время как его активация способствует высвобождению запасов Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума и, в свою очередь, активации MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) ([Alhouayek et al., 2018](#)). С другой стороны, антагонизм подавляет токи Ca²⁺ и вызывает торможение нейронов на пресинаптическом уровне. КБД, вероятно, способствует как реполяризации нейронов через GPR55 на пресинаптическом уровне, так и нейромодуляции ([Morano et al., 2020](#)). Интересно, что поскольку GPR55 экспрессируется аналогично рецепторам CB1, они также экспрессируются в цепи БГ ([Celorrio et al., 2017](#)).

В дополнение к вышеуказанным выводам, представленные данные о механизме, посредством которого КБД воздействует на ЦНС, показали, что КБД активирует рецептор серотонина 5-HT1A ([Russo et al., 2005](#)) и рецепторы аденозина A2A ([Mecha et al., 2013](#)). КБД ведет себя как антагонист TRPM8 ([De](#)

[Petrocellis et al., 2011](#)), в то время как, действуя самостоятельно, он также, как было обнаружено, стимулирует активность митохондриальных комплексов ([Valvassori et al., 2013](#)), в дополнение к прямому и косвенному прекращению провоспалительного процесса и стимулированию противовоспалительного процесса, через PPAR γ ([Esposito et al., 2011](#); [Malfait et al., 2000](#)) ([Рисунок 3](#)). Следует отметить, что рецептор CB1, TRPV-1, GPR55 и рецептор A2A в избытке экспрессируются в БГ, которые являются основными структурами, участвующими в контроле движения ([Fernández-Ruiz et al., 2010a](#); [Hickey and Stacy, 2012](#); [Chaves-Kirsten et al., 2013](#); [Celorrio et al., 2017](#)).

[Перейти к:](#)

Базальные ганглии при болезни Паркинсона и нейромодулирующая роль каннабидиола

БГ – это подкорковые ядра, которые образуют параллельную и частично замкнутую цепь и являются структурами мозга, необходимыми для стимуляции возбуждения и выполнения произвольных движений ([Lanciego et al., 2012](#); [Klaus et al., 2019](#)). Следующие ядра составляют двигательный контур БГ: хвостатое отверстие (CPu), которое известно как полосатое тело у грызунов и является основным входным ядром БГ; внутренний и внешний бледный шар (GPi и GPe соответственно); субталамическое ядро (STN); и сетчатая черная субстанция и компактная черная субстанция (SNpr и SNpc, соответственно). Основными выходными ядрами БГ являются GPi и SNpr ([Albin et al., 1989](#); [Lanciego et al., 2012](#)). Нейронная информация, поступающая в контур, в основном поступает из сенсомоторной коры головного мозга, а затем циркулирует через БГ и таламус, в конечном итоге возвращаясь в кору головного мозга. ([Alexander and Crutcher, 1990](#); [Haber and Calzavara, 2009](#)). Этот цикл играет важную роль в управлении движениями; однако высвобождение дофамина из нейронов SNpc во входном ядре БГ необходимо для правильного функционирования моторной цепи ([Gerfen and Surmeier, 2011](#)). Различные двигательные расстройства возникают в результате нейрохимической дисфункции CPu, при этом дефицит дофамина и потеря дофаминергических нейронов составляют основные характеристики БП ([Рисунок 4](#)).

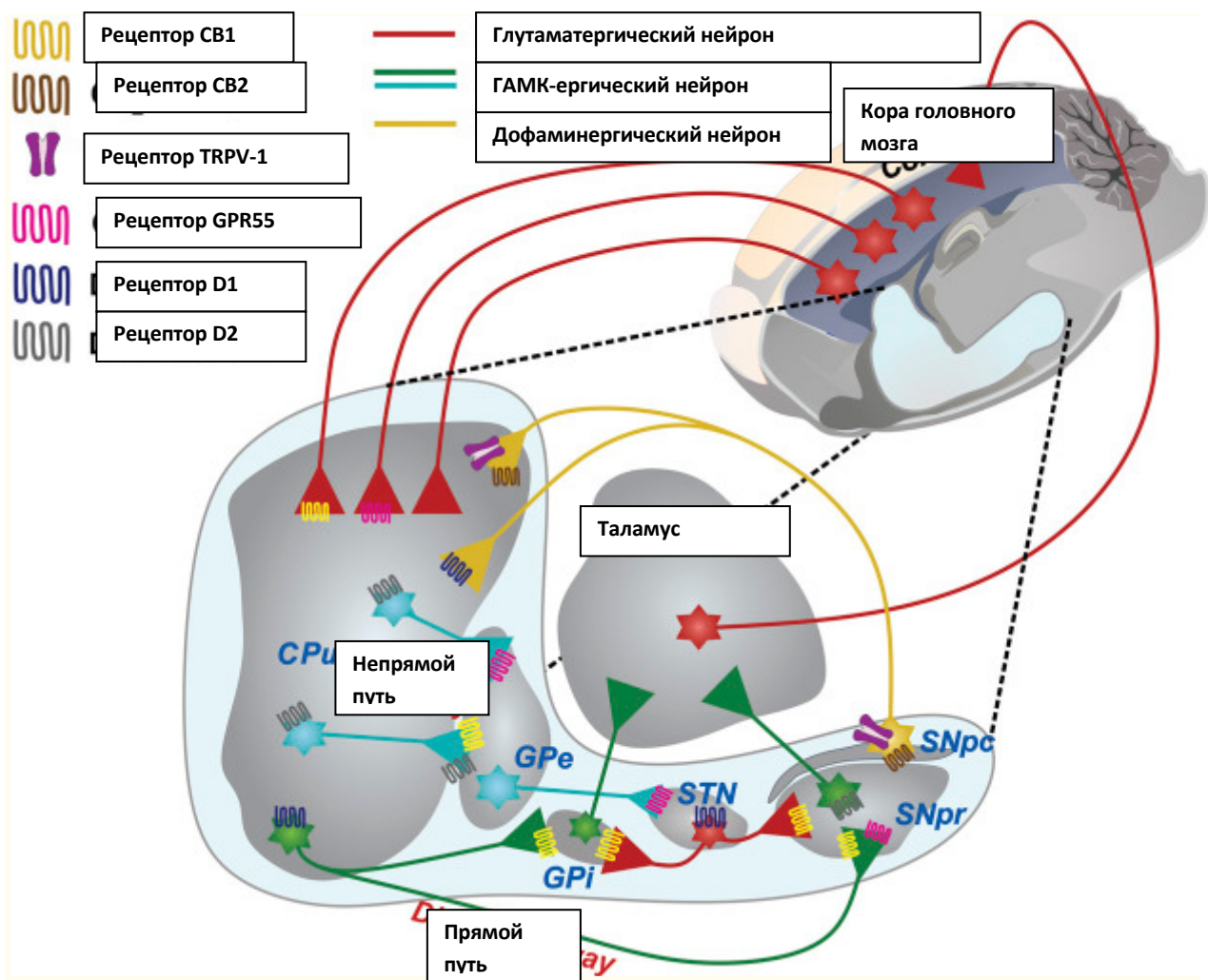


РИСУНОК 4

Сеть базальных ганглий и ее широкая экспрессия рецепторов на пресинаптических нейронах. Показана схема, представляющая ГАМК-ергические и глутаматергические связи в сагиттальном сечении мозга крысы. CPU, основное входное ядро схемы, получает кортикальные проекции глутаматергических нейронов. Экспрессия рецепторов D1 в полосатом теле образует прямой путь цепи БГ, который проецируется на GPi и SNpr. Экспрессия рецепторов D2 образует непрямой путь, который проецируется на GPe, а затем на STN, который затем посылает проекции на GPi и SNpr. Проекции из выхода ядра, направляют таламус и возвращают обработанную информацию в кору головного мозга. Экспрессия рецепторов CB1 в основном происходит как в ГАМК-ергических, так и в глутаматергических нейронах. GPR55 присутствует в GPe, CPU, STN и SNpc. CB2 и TRPV-1 являются единственными входными терминалами SNpc. Аббревиатуры: CPU, Стриатум или дорсальный стриатум; GPi, Внутренний бледный шар; SNpr, сетчатый слой черной субстанции; SNpc, компактный слой черной субстанции; GPe, Внешний бледный шар; STN, субталамическое ядро.

Болезнь Паркинсона – это хроническое и прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое проявляется у людей характерными клиническими симптомами, такими как тремор в покое, брадикинезия, ригидность мышц и нестабильность осанки (Clarke, 2007). Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием в

Переведено по заказу компании ООО «СИБИДИ РУ» для проекта Motherplant www.motherplant.ru \ www.thecbd.ru

мире, проявляющимся у людей старше 60 лет ([Mhyre et al., 2012](#)). Глобальная распространенность заболевания составляет 5-35 случаев на 100 000 человек ([Savica et al., 2017](#)). С момента обнаружения снижения уровня дофамина в стриатуме пациентов с БП в 1960-х годах ([Hornykiewicz, 1962](#)) предпочтительным методом лечения этого заболевания было введение L-DOPA ([Carlsson et al., 1957](#); [Birkmayer and Hornykiewicz, 1961](#); [Bogetofte et al., 2020](#)). Однако постоянное введение L-DOPA у пациентов с болезнью Паркинсона приводит к двигательным осложнениям хорееатетотического типа, называемым L-DOPA-индуцированной дискинезией (LID). ([Tran et al., 2018](#)). Поскольку было высказано предположение, что это двигательное расстройство делает человека более нетрудоспособным, чем само заболевание, фармакологические предложения по уменьшению LID, такие как использование КБД, могли бы улучшить качество жизни пациента с болезнью Паркинсона.

С нейрохимическими и терапевтическими данными, показывающими, что дофамин является ключевым регуляторным нейромедиатором в двигательной цепи мозга, активация дофаминергической системы обычно связана с повышением двигательной активности, в то время как ее торможение связано с гипокинезом ([Fernández-Ruiz et al., 2010a](#)). Дофаминергический дефицит в стриатуме связан с морфологическими изменениями во всех БГ, уменьшением количества дендритных шипиков средних шипиковых нейронов (СШН) в стриатуме и изменениями в нейронной связи стриопаллидарного пути (непрямой путь) и *стриатум-нигрального* пути (прямой путь) ([Galvan, et al., 2015](#)).

В связи с тем, что рецептор CB1 находится на пресинаптическом уровне, его активация способствует нейромодулирующему действию посредством ретроградной передачи сигналов ЭКБ, главным образом в синапсах, расположенных в тех структурах мозга, которые регулируют двигательный процесс, а именно кортикостриатальный путь и прямые и не прямые пути БГ ([Covey et al., 2017](#)). Это действие имеет важное значение для функционирования возбуждающих и глутаматергических нейронов, которые переносят нейронную информацию через кору головного мозга в СРи, в то время как нейроны, которые переносят информацию от СРи к выходным ядрам, являются тормозящими и ГАМК-ергическими по своей природе ([DeLong, 1990](#)). Нейромедиатор дофамин тесно связан с действием, оказываемым каннабиноидами ([Fernández-Ruiz et al., 2010a](#); [Covey et al., 2017](#)). Рецептор CB1 считается основным рецептором, участвующим в контроле синаптической активности дофаминергических нейронов *нигро-стриарного* пути, хотя эти нейроны не экспрессируют CB1 так же, как другие субпопуляции дофаминергических нейронов, такие как мезостриатальный путь и кортико-лимбическая система ([García et al., 2016](#)). Однако недавно сообщалось об экспрессии рецептора CB2 в дофаминергических нейронах вентральной области покрышки, важной области нейронов, которая модулирует внутреннее

подкрепление ([Liu et al., 2017](#)). В мозге человека была продемонстрирована экспрессия CB2 в *нигро-стриарном* пути ([García et al., 2015](#)) и даже было показано, что она связана с патологическими состояниями ([Cassano et al., 2017](#)). Специфическое удаление CB2 из дофаминергических нейронов мышей с условным нокаутом DAT-Cnr2 (уНА) показала, что CB2 может играть важную роль в модуляции психомоторного поведения, тревоги и депрессии, а также положительных подкрепляющих свойств алкоголя и кокаина. Кроме того, исследования ассоциаций в масштабах всего генома человека показали, что ген Cnr2 связан с БП и расстройствами, обусловленными злоупотреблением психоактивными веществами ([Liu et al., 2017](#)). Следовательно, регуляция, которую рецептор CB2 может оказывать на дофаминергические нейроны, и регуляция, которую рецептор CB1 может оказывать на ГАМК-ергические нейроны стриатума, GPi и SNpr, может иметь решающее значение для нейропротекторной и нейромодулирующей каннабиноидной терапии с использованием КБД ([Рисунок 4](#)).

Эффекты, наблюдаемые, когда рецептор CB1 активируется или блокируется в цепи БГ, вызваны его действием на другие популяции нейронов, такие как ГАМК-ергические ([da Silva et al., 2015](#)), глутаматергические ([Ren et al., 2009](#)) или опиодергические популяции ([Prud'homme et al., 2015](#)), которые содержат нейроны, соединенные с дофаминергическими нейронами ([Stampanoni Bassi et al., 2017](#)). Однако следует отметить, что анандамид (AEA), N-арахидоноил-дофамин (NADA) и синтетическое соединение AM404 взаимодействуют и активируют рецептор TRPV1, который экспрессируется в *нигро-стриарном* пути, тем самым обеспечивая прямую активацию ЭКБ в дофаминергической системе ([Mezey et al., 2000](#); [Cristino et al., 2006](#)) ([Рисунок 4](#)). Рецепторы CB1 способны образовывать гетеродимеры с рецепторами D2 в стриарных проекционных нейронах, позволяя обеим системам взаимодействовать непосредственно в постсинапсе ([Blume et al., 2013](#)). Следовательно, диапазон рецепторов, обнаруженных в стриатуме, может быть вовлечен в модуляцию с помощью ЭКБ и каннабиноидов, таких как КБД, которая предлагается в настоящем исследовании.

Исследование, проведенное на интактных стриарных синапсосамах крыс, выявило различные модулирующие механизмы, которые каннабиноиды могут задействовать при обратном поглощении дофамина, глутамата и аденозина ([Pandolfo et al., 2011](#)). В частности, КБД продемонстрировал низкую способность ингибировать обратный захват дофамина (IC50 = 16,5 мкМ), открытие, аналогичное тому, о котором сообщили Поддар и Дьюи в 1980 г., обнаружившие, что в синапсосамах стриатума необходимы высокие концентрации КБД, чтобы оказывать ингибирующее действие на обратный захват дофамина. Это открытие важно для понимания модулирующей роли КБД при БП, поскольку при БП происходит 90% гибели дофаминергических нейронов ([Cheng et al., 2010](#)), что означает, что лечение КБД на поздних

стадиях заболевания, вероятно, будет неэффективным. Кроме того, КБД оказывал мощное ингибирующее действие на обратный захват аденозина ($IC_{50} = 3,5$ мкМ) ([Pandolfo et al., 2011](#)), что может объяснить его нейромодулирующую активность через экспрессию рецепторов A2A в цепи БГ ([Schiffmann et al., 2007](#)). Было показано, что рецептор A2A широко экспрессируется в стриатопаллидальном пути, в пресинаптических и постсинаптических ГАМК-ергических нейронах ([Rosin et al., 2003](#); [Diao et al., 2017](#)). Более того, поскольку функция рецептора A2A заключается в ингибировании высвобождения ГАМК, он будет способствовать движению у подопытных животных с БП ([Schwarzschild et al., 2006](#)). Однако вполне вероятно, что взаимодействия с различными рецепторами нейротрансмиттеров могут активировать, в дополнение к нейронной модуляции, нейронные сигнальные пути, которые способствуют выживанию нейронов. Чтобы рассмотреть вероятный нейропротекторный эффект КБД, необходимо определить предлагаемые фармакологические подходы, которые используют лекарственные свойства фитоканнабиноидов в качестве вспомогательного средства при лечении БП.

[Перейти к:](#)

Каннабидиол в качестве вспомогательного средства при лечении болезни Паркинсона

Различные исследования показали, что как генетические (5-10%), так и идиопатические факторы могут способствовать нейродегенерации, возникающей при БП. Однако этиология этого заболевания, а именно основная причина гибели дофаминергических нейронов, неизвестна ([Kalinderi et al., 2016](#); [Deng et al., 2018](#)). Несколько исследований связали идиопатические факторы при БП как со старением, так и с факторами окружающей среды (тяжелые металлы, пестициды, травмы головы и вирусные инфекции) ([Ascherio and Schwarzschild, 2016](#); [Pang et al., 2019](#)). Два процесса, окислительный стресс и нейровоспаление, тесно связаны как с генетическими, так и с идиопатическими факторами, наблюдаемыми при БП ([Hald and Lotharius, 2005](#)). Имеются доказательства того, что дофаминергические нейроны SNpc уязвимы к окислительному повреждению, поскольку в них присутствуют низкие уровни антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза, и высокие уровни прооксидантов, таких как свободное железо и нейромеланин ([González-Hernández et al., 2010](#)). Окислительные характеристики SNpc способствуют повышению уровней АФК, индуцируют ингибирование митохондриальной цепи переноса электронов, повышают уровни глутамата, стимулируют NMDA-рецепторы и, наконец, индуцируют процессы эксайтотоксичности и гибели нейронов ([Hernandez-Baltazar et al., 2019](#)). Действительно, одной из целей нейропротекторных терапевтических

стратегий при БП является уменьшение цитотоксических эффектов окислительного стресса, а именно перекисного окисления липидов, нитрования белков и окисления ДНК, что рассматривается в следующем разделе.

В дополнение к роли, которую играет популяция нейронов, участие глиальных клеток (астроцитов и микроглий) имеет важное значение для развития БП ([Hernandez-Baltazar et al., 2019](#); [Domingues et al., 2020](#)). Глиальные клетки связаны с нейровоспалением и нейродегенеративным процессом, причем первый характеризуется реактивной микроглией и присутствием астроцитов рядом с нейронами с дофаминергическим повреждением ([Bachiller et al., 2018](#)). Микроглия считается резидентными врожденными иммунными клетками и, следовательно, способна к активному хемотаксису, фагоцитозу и выработке и высвобождению цитокинов ([Domingues et al., 2020](#)). Следует отметить, что недавние исследования фенотипически классифицировали клетки микроглии на M1 (провоспалительные) и M2 (противовоспалительные) состояния ([Tang and Le, 2016](#)) ([Рисунок 5](#)). В состоянии M2 микроглия улучшает выживаемость нейронов, высвобождая нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF) ([Ding et al., 2004](#)), и участвует в усилении репарации тканей и регенерации генов ([Le et al., 2016](#)). Напротив, в состоянии M1 микроглия способствует нейродегенерации nigrostriатального пути при БП. Микроглия продуцирует и увеличивает уровни АФК в провоспалительном состоянии, таким образом продуцируя IL-1 β , IL-6, TNF α , хемокины, NO и O $_2$ ([Liu and Hong, 2003](#); [Subramaniam and Federoff, 2017](#)). Это высвобождение провоспалительных цитокинов активирует сигнальные пути, способствуя рекрутированию микроглии и, таким образом, гибели дофаминергических клеток ([Hernandez-Baltazar et al., 2019](#)).

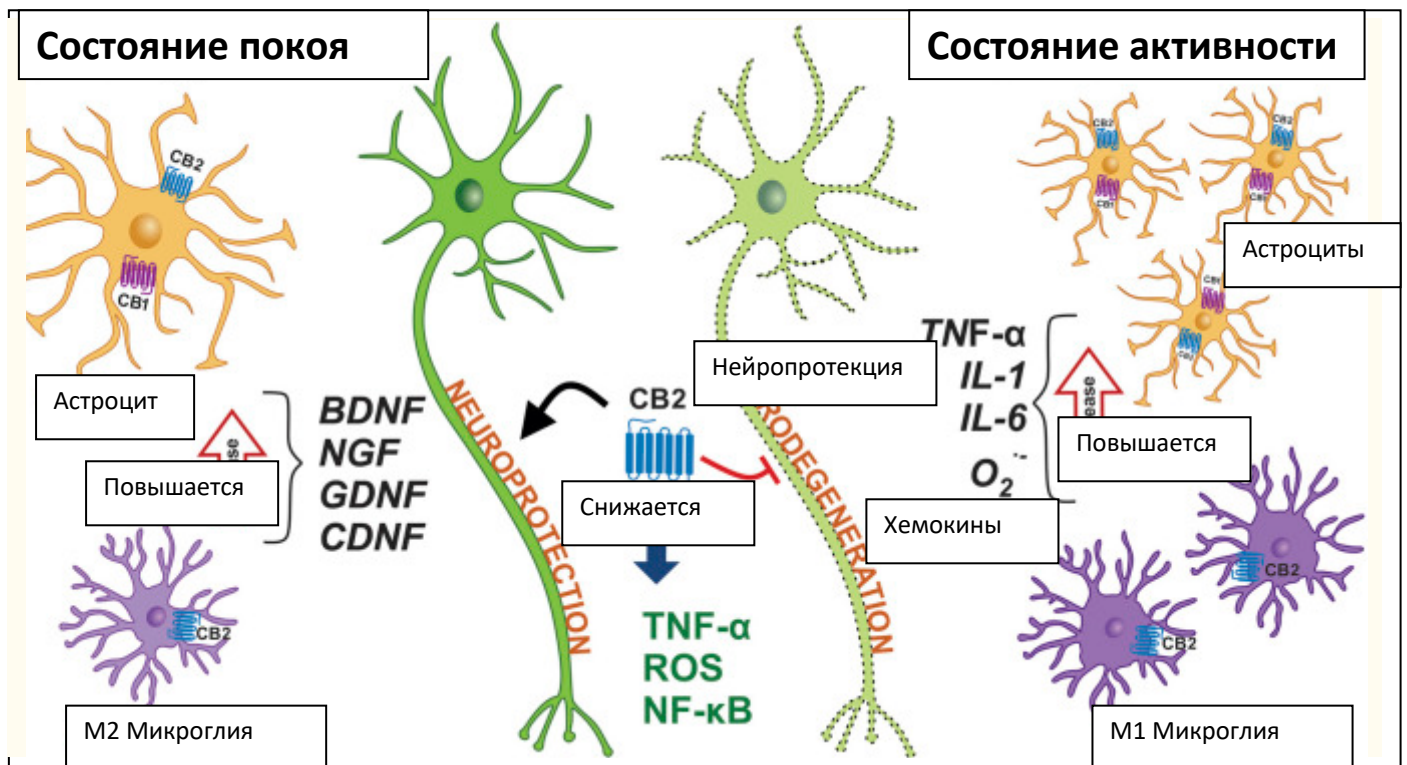


РИСУНОК 5

Экспрессия каннабиноидных рецепторов в глиальных клетках и их роль при БП. Фенотипы микроглии и астроцитов схематично представлены в невоспалительных условиях, а именно в состоянии покоя. Микроглия и астроциты проявляются в провоспалительных состояниях и в активном состоянии. Активация микроглии и астроцитов способствует и запускает нейровоспаление, которое способствует развитию БП. Активация рецепторов CB1 и CB2 может уменьшить воспаление, наблюдаемое при БП. Сокращения: CB1, каннабиноидный рецептор типа 1; CB2, каннабиноидный рецептор типа 2; BDNF, нейротрофический фактор головного мозга; NGF, фактор роста нервов; GDNF, нейротрофический фактор глиальной клеточной линии; CDNF, церебральный дофаминовый нейротрофический фактор; АФК, активные формы кислорода; NF-κB, ядерный фактор каппа В; IL-1, интерлейкин-1; IL-6, интерлейкин-1; O₂⁻, супероксидный анион; TNF-α, фактор некроза опухоли альфа.

Астроциты, класс глиальных клеток, которые чаще всего присутствуют в ЦНС млекопитающих, являются метаболическими, поддерживают структуру нейронов и выделяют нейротрофические факторы. Кроме того, они поддерживают целостность ГЭБ и модулируют передачу нейронов и возбудимость ([Domingues et al., 2020](#)). После повреждения дофаминергических нейронов зрелые астроциты пролиферируют и способствуют регенерации нейронов с помощью нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и церебрального дофаминового нейротрофического фактора (CDNF) ([Hernandez-Baltazar et al., 2019](#)). Астроциты обнаруживают сигналы клеточного повреждения и запускают иммунный ответ посредством секреции цитокинов и хемокинов. Однако дисбаланс в секреции провоспалительных/противовоспалительных веществ способствует нейровоспалению и хронической нейродегенерации ([Colombo and Farina, 2016](#); [Liddelow et al.,](#)

[2017](#)). По этой причине одной из новых и подходящих стратегий лечения БП является модуляция нейровоспаления, возникающего во время прогрессирования заболевания.

Интересно, что в то время как рецепторы CB1 и CB2 экспрессируются в астроцитах, рецептор CB2 сверхэкспрессируется в условиях нейровоспаления как в микроглии, так и в астроцитах ([Benito et al., 2005](#); [Cassano et al., 2017](#)). Хотя основным рецептором, участвующим в модуляции реактивной глиии, является рецептор CB2, нельзя исключать нейропротекторный эффект рецептора CB1, который непосредственно затрагивает глию ([Chung et al., 2011](#)). Модулирующие эффекты астроцитарной активности при повреждении головного мозга опосредуются каннабиноидами через рецептор CB2 или комбинированные рецепторы CB1 и CB2 ([Fernández-Ruiz et al., 2010a](#); [Stella, 2010](#)) ([Рисунок 5](#)). Эти эффекты способствуют трофической роли или обеспечивают противовоспалительные медиаторы, которые могут спасти поврежденные нейроны (IL-10, TGF- β) и способствуют снижению уровней хемокинов в астроцитах, таких как фракталкин, эффект, который был бы преимущественно опосредован активацией рецепторов CB2 ([Smith et al., 2000](#); [Molina-Holgado et al., 2003](#)). В частности, при активации на микроглию влияет активация рецепторов CB2 в ЦНС, в то время как рецепторы CB2 также играют роль в пролиферации и миграции этих клеток в местах повреждения ([Walter et al., 2003](#); [Carrier et al., 2004](#)). Активация рецепторов CB2 в микроглии подавляет выработку нейротоксических факторов, таких как TNF- α ([Stella, 2010](#)) и фактор транскрипции NF- κ B, который регулирует провоспалительные реакции ([Oh et al., 2010](#)). Следовательно, экспрессия рецептора CB2 как в реагирующей на раздражение микроглии, так и в астроцитах предполагает, что он может быть мишенью для усиления нейропротекции ([Fernández-Ruiz et al., 2015](#)). Вполне вероятно, что КБД способен регулировать рецепторы CB1 и CB2 как в глиальных клетках, так и в цепи БГ с помощью неканонических механизмов.

В настоящее время традиционная L-DOPA терапия уменьшает симптомы БП; однако не существует методов лечения, которые могли бы предотвратить или спасти нейроны от гибели ([Choonara et al., 2009](#); [Schapira et al., 2014](#)). В этих обстоятельствах L-DOPA больше не метаболизируется дофаминергическими нейронами из-за дегенерации от 50 до 70% nigralных DA нейронов ([Carta and Bezard, 2011](#)). Серотонинергические нейроны обладают ферментативным механизмом для синтеза дофамина через L-DOPA, способствующим накоплению везикул и экспрессии везикулярного транспортера моноаминов (VMAT). Однако серотонинергическим нейронам не хватает регуляторного механизма для высвобождения и регуляции дофамина, функции, которая выполняется пресинаптическим рецептором D2 и, следовательно, индуцирует избыточное высвобождение дофамина в СРи ([Arai et al., 1995](#)). По мере прогрессирования заболевания и увеличения гибели

дофаминергических нейронов эффективность L-DOPA снижается, и пациенты испытывают аномальные непроизвольные движения, известные как LID ([Putterman et al., 2007](#); [Francardo et al., 2011](#)). По этой причине необходимо разработать новые недофаминергические препараты, способные уменьшать или ослаблять двигательные симптомы, не вызывая дискинезий, в которых используются каннабиноиды – интересный терапевтический подход к БП, который появился наряду с новым классом лекарств. Каннабидиол не оказывает психоактивного действия и показал обнадеживающие результаты в доклинических и клинических испытаниях, проведенных при различных нейродегенеративных заболеваниях. Это также многоцелевой препарат, поскольку, помимо воздействия на ЭКС, он может воздействовать на серотониновые, аденозиновые, дофаминовые и опиоидные рецепторы ([Russo et al., 2005](#); [Carrier et al., 2006](#); [Kathmann et al., 2006](#); [Thomas et al., 2007](#); [Pandolfo et al., 2011](#); [Linge et al., 2016](#); [Sonego et al., 2018](#)). Поскольку большинство вышеупомянутых рецепторов, активируемых КБД, связаны с ингибирующим G-белком, они способны действовать как нейромодуляторы, учитывая, что они регулируют высвобождение других нейротрансмиттеров.

Клинические испытания, оценивающие влияние каннабиноидов на БП, показывают противоречивые результаты. Набилон (неселективный агонист рецепторов CB1 и CB2) уменьшает дискинезии, вызванные L-DOPA. Было высказано предположение, что латеральный бледный шар (GPI) проявляет гиперактивное поведение при дискинетическом процессе и что стимуляция КБР улучшает ГАМК-ергическую передачу за счет уменьшения обратного захвата ГАМК в GPI ([Sieradzan et al., 2001](#)). Пероральный прием экстракта каннабиса у пациентов с БП хорошо переносился, но не оказывал антипаркинсонического эффекта ([Carroll et al., 2004](#)), в то время как было показано, что прием каннабиса оказывает благоприятное влияние на тремор и ригидность, незначительное влияние на брадикинезию и тенденцию к улучшению осанки, т.е. на все двигательные симптомы БП. Было обнаружено, что каннабис оказывает положительное влияние на немоторные симптомы, такие как сон и боль ([Lotan et al., 2014](#)), причем последнее может быть частично связано с облегчением боли в ночное время и, частично, с успокаивающим и снотворным действием препарата. Некоторые исследования выявили вызванное каннабисом улучшение качества сна, а не двигательных симптомов ([Finseth et al., 2015](#)). Хотя было обнаружено, что однократная выкуренная доза марихуаны не уменьшает тремор у пациентов с БП, ее седативный или анксиолитический эффект приносит пользу некоторым пациентам, когда тревога является значительным иницирующим фактором ([Frankel et al., 1990](#)). Различные результаты, полученные в этих исследованиях, связаны с различиями в количестве вводимого растительного экстракта и различными путями введения, где, например, пероральное введение приводит к более низким концентрациям в плазме, чем ингаляционное.

В двойном слепом плацебо-контролируемом межгрупповом исследовании оценивалась тяжесть и продолжительность LID, а также влияние на эти симптомы введения содержащего ТГК/КБД экстракта каннабиса (Cannador®) 18 пациентам в дозах до 0,5 мг/кг/сут. Полученные результаты не показали какой-либо существенной разницы, хотя некоторые пациенты сообщили об уменьшении тремора и улучшении качества сна по сравнению с теми, кто получал плацебо, а также об улучшении показателей деменции (использовалась Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) ([Carroll et al., 2004](#)). Некоторые из первых клинических исследований в этой области были основаны на свидетельствах, таких как эмпирическая оценка пациента с тяжелым тремором из-за болезни Паркинсона, у которого была выявлена резистентность к различным типам лекарств, пока он не почувствовал значительное облегчение от курения марихуаны. Это побудило провести исследование на 5 пациентах с идиопатической БП, которых оценили по шкале Вебстера и выявили улучшение симптомов тремора после курения марихуаны (1 г ≈ 29 мг ТГК), L-DOPA и апоморфина. Эти авторы не нашли доказательств того, что курение марихуаны уменьшает тремор или другие симптомы паркинсонизма ([Frankel et al., 1990](#)). Другая оценка употребления марихуаны была проведена в ходе открытого исследования 22 пациентов, получавших неэффективное лечение для облегчения боли и тремора в течение 10 месяцев, у 7 наблюдались моторные флуктуации. Было отмечено улучшение двигательных симптомов, причем большая польза наблюдалась при треморе и брадикинезии, в то время как, в дополнение к улучшению осанки, также были обнаружены улучшения в немоторных симптомах и хорошая переносимость ([Lotan et al., 2014](#)).

Недавние исследования выявили синергетический эффект между компонентами каннабиса ([Samarut et al., 2019](#)), особенно с самыми высокими концентрациями, а именно ТГК и КБД ([Jin et al., 2020](#)). Этот эффект может породить ограничения, поскольку трудно определить механизм, с помощью которого были получены результаты, хотя каннабис также имеет преимущества перед другими методами лечения с точки зрения различных терапевтических целей, в основном достигаемых за счет использования КБД ([Morales et al., 2017](#); [Peres et al., 2018](#)). Поскольку было замечено, что улучшение симптомов паркинсонизма связано с употреблением каннабиса в течение более двух месяцев ([Venderová et al., 2004](#)), период времени, в течение которого осуществляется лечение, является важным фактором. Необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить влияние каннабиноидов на LID, учитывая продолжительность, дозировку и использование способов введения, которые не вызывают вторичного повреждения ([Varlet et al., 2016](#); [Millar et al., 2018](#)).

Каннабидиол в качестве лекарственного средства с вероятными нейропротекторными свойствами

За первыми сообщениями о клинических исследованиях по лечению БП с помощью КБД последовали исследования, проведенные Снайдером и Консро (1985) и Консро и др. (1986). Они показали, что у двух пациентов с дистонией и сопутствующими симптомами паркинсонизма пероральное применение КБД в дозах, превышающих 300 мг/сут, усугубило гипокинезию и тремор в покое и оказало положительное влияние на дистонические движения ([Snider and Consroe, 1985](#)). Консро показал, что КБД эффективен при лечении LID у пациентов с БП, и это открытие, возможно, было первым, продемонстрировавшим положительное влияние КБД на LID ([Consroe et al., 1986](#)); однако, учитывая, что он не сообщил о положительном влиянии КБД на БП, вполне вероятно, что интерес к потенциалу КБД в качестве средства для лечения этого состояния иссяк. Только в 2000-х годах КБД вновь обрел актуальность в исследованиях БП в результате исследования, проведенного среди здоровых потребителей как марихуаны (растения), так и смолы (гашиша). В исследовании были проанализированы образцы волос испытуемых на содержание как ТГК, так и КБД (определено хроматографией/масс-спектрометрией). С помощью магнитной резонансной спектроскопической визуализации (MRSI) было обнаружено увеличение уровней маркеров церебрального метаболизма N-ацетиласпартата (NAA)/общего креатинина (tCr) в путамене/бледном шаре. Положительная корреляция между NAA/tCr и КБД также наблюдалась в стриатопаллидальном пути ([Hermann et al., 2007](#)), что может отражать возможное улучшение целостности нейронов и аксонов непрямого пути БГ из-за воздействия КБД. Кроме того, это открытие привело к предложению КБД в качестве терапевтической мишени во время инициации БП, учитывая, что GPe является ядром с самой высокой экспрессией рецептора CB1 и является ядром с самым высоким уровнем ГАМК-ергической активности, способствуя таким образом гипокинезии.

Исследования по применению КБД были проведены на пациентах с немоторными симптомами БП ([Таблица 1](#)). В 2009 году Зуарди провел исследование на 6 пациентах, у которых были как психоз, так и двигательные симптомы БП. Режим лечения в течение 4х недель начинался с дозы 150 мг, которая, в зависимости от клинического ответа, увеличивалась на 150 мг каждую неделю. Все оценки проводились с помощью тестов и шкал клинической оценки тревожности и когнитивных способностей, при этом наблюдалось, что КБД уменьшает психоз БП, в то время как в двигательных процессах не наблюдалось различий ([Zuardi et al., 2009](#)). Тот же автор провел два параллельных исследования, оценивающих двигательные нарушения при

БП и расстройство поведения в фазе быстрого сна (РПБС). Влияние лечения с помощью КБД на РПБС оценивалось в группе из 4х пациентов с симптомами, характерными для БП, и нарушениями сна, вызванными этим заболеванием. Доза КБД составляла 75 мг/сут и 300 мг/сут на пациента, причем обе терапии длились 6 недель. Проведенная полисомнографическая оценка показала, что КБД ослабляет РПБС ([Chagas et al., 2014a](#)).

ТАБЛИЦА 1

Отчеты о клинических исследованиях влияния КБД на пациентов с БП.

Характеристики пациента	Симптомы	Дозировка КБД и длительность лечения	Медицинские оценки и методы исследования	Основные выводы	Автор (ссылка)
13 мужчин, употребляющих каннабис в рекреационных целях (6 употребляли марихуану, 3 – гашиш и 4 – марихуану и гашиш). Средний возраст приблизительно 22 года,	Все участники не принимали другие лекарства. У них не было нарушений мозговой деятельности и других заболеваний	6 лет употребления марихуаны или гашиша	Хроматография/масс-спектрометрия (ХГ/МС) для анализа волос на содержание каннабиноидов (ТГК и КБД) 1-часовая магнитно-резонансная спектроскопия (МРСС) с маркерами метаболизма мозга: NAA, cho и tCr	↑ положительная корреляция NA/cr и КБ в путамене/бледном шаре	Hermann et al. (2007)
6 пациентов (4 мужчин и 2 женщины). Средний возраст 58 лет, приблизительно	У пациентов в течение 3 месяцев наблюдался психоз и двигательные симптомы БП	150 мг КБД (перорально) и увеличение дозы на 150 мг каждую неделю в зависимости от клинического ответа. 4 недели лечения	Версия краткой психиатрической рейтинговой шкалы Бэха (BPRS), структурированное руководство для интервью с проверкой надежности BPRS, анкета психоза Паркинсона (PPQ), унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона (UPDRS), шкала общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I), Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB)	↓ психотических симптомов при БП. КБД не ухудшал двигательную функцию. КБД не вызывал какого-либо снижения когнитивной функции	Zuardi et al. (2009)

Характеристики пациента	Симптомы	Дозировка КБД и длительность лечения	Медицинские оценки и методы исследования	Основные выводы	Автор (ссылка)
Четыре пациента мужского пола с БП с РПБС. Средний возраст 63 года, приблизительно	Изменения во время сна, характеризующиеся руганью, разговорами, криками, толчками, пинками, ударами кулаков и жестикуляцией, а также двигательными симптомами БП	75 мг/сут КБД (перорально) у 3х пациентов, 300 мг/сут КБД (перорально) у одного пациента, продолжительность лечения 6 недель	Полисомнография (PSG) индекс периодических движений конечностей (PLMI)	↓ частота событий, связанных с РПБС	Chagas et al. (2014a)
21 (15 мужчин и 6 женщин) пациент с БП. Средний возраст 65 лет, приблизительно	Двигательные симптомы идиопатической БП, оценка от 1 до 3 баллов по шкале Хена и Яра	75 мг/сут или 300 мг/сут КБД (перорально) продолжительность лечения 6 недель	унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона (UPDRS), анкета психоза Паркинсона – 39 (PDQ-39), уровень НФГМ в плазме крови (ИФА), протонное магнитно-резонансное сканирование (ПМРС)	↑ функционирования и самочувствия пациентов с БП (NC), оценка двигательной активности с помощью UPDRS (NC), НФГМ в плазме крови, (NC) NAA/Cr для ПМРС	Chagas et al. (2014b)
24 (мужчины и женщины) пациента с идиопатической БП	Двигательные симптомы идиопатической БП и тревога при отсутствии выраженных когнитивных изменений	300 мг КБД (перорально) с интервалом между первым и вторым экспериментом 15 дней (2 приема)	UPDRS для оценки симптомов БП по шкале Хена и Яра, по шкале Шваба и Англия, имитационный тест публичных выступлений (SPST) - VAMS; SPST; SSPS измерение системного артериального давления и частоты сердечных сокращений с помощью акселерометра (измеряется тремор)	↓ тревоги, вызванной SPST ↓ амплитуды тремора у пациентов с БП	De Faria et al., 2020

НФГМ, нейротрофический фактор головного мозга; КБД, каннабидиол; Cho, холин; ИФА, иммуноферментный анализ; NAA, N-ацетиласпартат; РПБС, расстройство поведения во время быстрого сна; SPST, тест на имитацию публичных выступлений; SSPS, шкала самооценки во время публичных выступлений; tCr, общий креатин; ТГК, тетрагидроканнабинол; VAMS, визуальные аналоговые шкалы настроения; (↑) увеличение; (↓) уменьшение; NS, без изменений

Для изучения роли КБД в двигательных симптомах БП было проведено исследование с участием 21 пациента с БП, которые набрали от 1 до 3 баллов по шкале Хена и Яра, применяя КБД в дозе 75 мг/сут или 300 мг/сут в течение 3х недель. Хотя наблюдалось улучшение общего самочувствия и работоспособности при выполнении повседневных задач, изменений в двигательном балле, оцениваемом по Единой шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS), или уровнях НФГМ и NAA/Cr в плазме, измеренных с помощью протонного магнитно-резонансного сканирования (ПМРС), не наблюдалось ([Chagas et al., 2014b](#)). Результаты клинических исследований влияния КБД на БП, вероятно, не столь обнадеживающие, что свидетельствует о необходимости активизации клинических исследований в этой области.

Хэмпсон и др. первые сообщили о нейропротекторных эффектах КБД в 1998 году, используя первичные культуры кортикальных нейронов, подвергавшихся воздействию токсичных концентраций нейромедиатора глутамата [250 мкм] в течение 10 минут, обнаружив, что КБД предотвращал как глутаматергическую нейротоксичность с EC50 2-4 мкм, так и гибель клеток, вызванную окислительным стрессом. Кроме того, они заметили, что антиоксидантный эффект КБД был более мощным, чем *α*-токоферол и аскорбат в эквивалентных концентрациях, обнаружив, что нейропротекция не ингибировалась антагонизмом КБР, что указывает на независимые терапевтические эффекты CB1 и CB2 ([Hampson et al., 1998](#)). Независимый от КБР антиоксидантный эффект КБД также был продемонстрирован в культурах клеток В-лимфобластоидов и фибробластов, которым не хватало сыворотки для выживания ([Chen and Buck, 2000](#)). Также наблюдалась способность КБД ослаблять нейротоксичность, вызванную двумя окислительными повреждениями, обнаруживая стресс и митохондриальную дисфункцию в культивируемых гранулярных нейронах при концентрациях 2,5 мкм из-за эффекта как КБР-независимых, так и 5-HT-1A механизмов ([Echeverry et al., 2020](#)). Поскольку было обнаружено, что антиоксидантный эффект КБД играет важную роль в нейропротекции, он был предложен в качестве возможного терапевтического средства при лечении высокоокислительных нейродегенеративных расстройств, таких как БП.

Подопытным животным с БП, наиболее часто используемым в доклинических исследованиях, вводили нейротоксические агенты, такие как 6-OHDA

(в основном используется у крыс и мышей) и МРТГ (в основном используется у обезьян и мышей) ([Duty and Jenner, 2011](#); [Blesa et al., 2012](#)). Одной из целей использования подопытных животных с моделированной БП является изучение препаратов, предотвращающих гибель дофаминергических нейронов. Предпринимались попытки отсрочить или даже остановить дофаминергическую дегенерацию с помощью различных химических веществ, таких как синтетические антиоксиданты ([Moosmann and Behl, 2002](#)), антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) ([Alexi et al., 2000](#); [Olivares et al., 2012](#)), блокаторы каналов Ca²⁺ ([Rodnitzky, 1999](#); [Kang et al., 2012](#)) и противовоспалительные вещества ([McGeer et al., 2001](#); [Martinez and Peplow, 2018](#)). Однако эти фармакологические стратегии, направленные на лечение основных предрасполагающих факторов к БП, пока не дают удовлетворительных результатов нейропротекции.

Предложение фитоканнабиноидов в качестве потенциального промотора дофаминергической нейропротекции у подопытных животных с моделированной БП началось с работы [Ластрес-Бекер и др. \(2005\)](#) (Таблица 2), которые вводили ТГК и КБД каждые 24 ч в течение 2 недель в дозе 3 мг/кг внутривенно, через один день после повреждения с помощью 6-ОНДА в медиальном пучке переднего мозга. Они показали, что ТГК и КБД играют нейропротекторную роль, уменьшая гибель дофаминергических нейронов, хотя следует отметить, что КБД увеличивает концентрацию дофамина в стриатуме. В то время как модификация экспрессии рецепторов CB1 и CB2 не была обнаружена в модели 6-ОНДА, наблюдалось снижение экспрессии рецептора TRPV1, рецептора, экспрессируемого в *нигро-стриарном* пути ([Mezey et al., 2000](#)).

ТАБЛИЦА 2

Отчеты о доклинических исследованиях влияния КБД на различные модели БП *in vivo*.

Исследованные виды животных	Модель поражения	Время поражения	Дозировка КБД	Время терапии	Исследованные ядра головного мозга	Биохимические маркеры	Оценка белков/мРНК	Оценка поведения животных	Автор (ссылка)
Крысы Спрэгга-Доули	6-ОНДА [8 мкг/2 мкл] в МППМ	2 недели	КБД (3 мг/кг в/б)	2 недели, введение КБД через 16 часов	Стриатум	↑дофамин (NC) DOPAC. (NC) TH активность		Не оценивалось	Lastres-Becker et al. (2005)

Исследованные виды животных	Модель поражения	Время поражения	Дозировка КБД	Время терапии	Исследованные ядра головного мозга	Биохимические маркеры	Оценка белков/мРНК	Оценка поведения животных	Автор (ссылка)
				после 6-ОНДА			(NC) мРНК SP (ISH) (NC) мРНК PENK (ISH) (NC) мРНК TH (ISH)		
Крысы Спрэгга-Доули	6-ОНДА [8 мкг/2 мкл] в МППМ	2 недели	КБД (3 мг/кг внутривенно)	1 неделя (1 нед), введение КБД через 7 дней после 6-ОНДА, 2 недели (2 нед), введение КБД через 16 часов после 6-ОНДА	Стриатум	↑ дофамин 2 нед (NC) дофамин 1 нед	↑ мРНК SOD Cu/Zn 2 нед (ISH) (NC) мРНК SOD Cu/Zn 1 нед (ISH)	Не оценивалось	García-Arencibia et al. (2007)
Крысы Спрэгга-Доули	6-ОНДА [200 мкг/5 мкл] и.ц.в инъекция	2 недели	Обогащенный растительный экстракт КБД (эквивалентно 3 мг/кг)	2 недели, введение КБД через 16 часов после 6-ОНДА	SNpc	Не оценивалось	↑ TH (ИНС) ↓ OX-42 (ИНС)	Не оценивалось	García et al. (2011)

Исследованные виды животных	Модель поражения	Время поражения	Дозировка КБД	Время терапии	Исследованные ядра головного мозга	Биохимические маркеры	Оценка белков/мРНК	Оценка поведения животных	Автор (ссылка)
Крысы Вистар	Резерпин (дозировка 1 мг/кг подкожно) 2 дня введения	6 дней	чистого КБД в/б) CBD (0,5 и 5 мг/кг в/б)	7 дней, прием за один день до резерпина	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось	(NC) двигательная активность ↓ тест на катаlepsию с временной шкалой ↓ бессмысленные жевательные движения плюс задача на избегание лабиринта (уменьшает дефицит памяти, вызванный повторным приемом серпина)	Peres et al. (2016)
Мыши C57BL/6		5 недель			Striatum		(NC) TH	(NC) time to	

Исследованные виды животных	Модель поражения	Время поражения	Дозировка КБД	Время терапии	Исследованные ядра головного мозга	Биохимические маркеры	Оценка белков/мРНК	Оценка поведения животных	Автор (ссылка)
	МРТР (дозировка 20 мг/кг в/б)		КБД (5 мг/кг в/б)	5 недель. Совместное введение с МРТР	SNpc	Не оценивалось	(INC) (NC) Iba-1 (INC) (NC) TH (INC)	de-scended в тесте на полюс ↓ тест на Ротарод (КБД у контрольных животных)	Celorrio et al. (2017)
	Галоперидол (дозировка 1 мг/кг в/б)	180-минутная индуцированная каталепсия	КБД (5 мг/кг и 20 мг/кг в/б)	60 мин, введение через 2 ч после инъекции галоперидола		Не оценивалось	Не оценивалось	(NC) время неподвижности в тесте с переключением	
Мыши C57BL/6	6-OHDA [5 мкг/2 мкл] инъекция в дорсолатеральный стриатум	21 и 38 дней	КБД (10 мг/кг в/б) КБД (10 мг/кг в/б)	Постоянное введение КБД, 14 дней; 24 дня после 6-OHDA Однократное введение, однократная инъекция через 21 день после 6-OHDA.		Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось ↑ задержка в тесте на одергивание хвоста ↑ задержка в тесте на одергивание хвоста ↑ задержка в тесте горячей	Crivelaro do Nascimento et al. (2020)

Исследованные виды животных	Модель поражения	Время поражения	Дозировка КБД	Время терапии	Исследованные ядра головного мозга	Биохимические маркеры	Оценка белков/мРНК	Оценка поведения животных	Автор (ссылка)
			КБД (30 мг/кг в/б)					пластинки ↑ задержка реакции на механический стимул в тесте фон Фрея ↑ задержка на холодный стимул в тесте на падение капель ацетона ↓ задержка реакции на механический стимул в тесте фон Фрея ↓ задержка на холодный стимул в тесте на падение капель ацетона	

Исследованные виды животных	Модель поражения	Время поражения	Дозировка КБД	Время терапии	Исследованные ядра головного мозга	Биохимические маркеры	Оценка белков/мРНК	Оценка поведения животных	Автор (ссылка)
			КБД (100 мг/кг в/б)					↑ задержка реакции на механический стимул в тесте фон Фрея ↑ задержка на холодный стимул в тесте на падение каплеь ацетона	

[Открыть в отдельном окне](#)

6-OHDA, 6-гидроксидопамин; КБД, каннабидиол; DOPAC, дигидроксифенилуксусная кислота; и.ц.в, интрацеребровентрикулярно; Iba-1, ионизированный кальций-связывающий адаптерный белок-1; ИНС, иммуногистохимия; ISH, гибридизация *in situ*; МППМ, медиальный пучок переднего мозга; МРТР, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; OX-42, оксикоцин-42; PENK, проэнкефалин; SNpc, компактная часть черного вещества; SOD Cu/Zn, супероксиддисмутаза цинка меди; SP, вещество р; TH, тирозингидроксилаза; (↑) увеличение; (↓) уменьшение; NC, никаких изменений.

Доказательства нейропротекторного эффекта КБД можно найти в гемипаркинсонической модели повреждения с 6-OHDA. Однако нейрореабилитирующие эффекты не были очевидны, когда КБД вводили через неделю после повреждения с 6-OHDA ([García-Arencibia et al., 2007](#)). Совместное введение КБД внутрибрюшинно и 6-OHDA в стриатум показало повышенные уровни в мРНК фермента супероксиддисмутаза Cu /Zn (SOD Cu /Zn) ([García-Arencibia et al., 2007](#)), что позволяет предположить, что КБД влияет на экспрессию антиоксидантных ферментов, эффект, который может, таким образом, снизить уровни АФК в стриатуме ([Indo et al., 2015](#)). В дополнение к вероятной антиоксидантной роли КБД была продемонстрирована противовоспалительная роль, когда экстракт марихуаны, обогащенный КБД,

вводили крысам, получившим внутривенное введение 6-ОНДА. Дозу довели до приблизительной концентрации 3 мг/кг и вводили внутривенно. Было обнаружено, что наблюдаемое снижение уровней OX-42, маркера реактивной микроглии, возможно, индуцировало увеличение дофаминергического фенотипа, что наблюдалось с помощью проведенной иммуногистохимии ([García et al., 2011](#)).

Другие исследования БП позволяют оценить эффект нейропротекторных препаратов. Нейротоксин резерпин снижает концентрацию дофамина, оставляя дофаминергические синаптические пузырьки без нейромедиатора, вызывая, таким образом, обратимый паркинсонизм. У подопытных животных с моделированной БП 2 дозы резерпина в количестве 1 мг/кг вводили в течение 6 дней вместе с КБД в дозе 0,5 и 5 мг в течение 7 дней, что приводило к уменьшению каталепсии, уменьшению бессмысленных жевательных движений и ослаблению дефицита памяти, вызванного резерпином ([Peres et al., 2016](#)). Другое исследование не выявило ни нейропротекторного эффекта КБД на моделях 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР) у мышей, ни благоприятного влияния на моторное поведение или вызванную галоперидолом каталепсию ([Celorrio et al., 2017](#)).

Кривелларо ду Насименто и соавт. (2020) наблюдали нейропротекторный эффект КБД на подопытных животных с паркинсонизмом, чтобы оценить немоторное поведение. После введения 6-ОНДА в дорсолатеральный стриатум в течение 21 дня они индуцировали ноцицептивное поведение с помощью тестов одергивания хвоста, горячей пластины, теста фон Фрея и капли ацетона, каннабидиол вызывал антиноцицептивные эффекты при внутривенном введении в дозах 10 и 1000 мг/кг ([Crivelaro do Nascimento et al., 2020](#)). Этот антиноцицептивный эффект, вероятно, будет более выраженным при взаимодействии между КБД и рецепторами TRPV-1, CB2 и GPR55 из-за их анальгетических и противовоспалительных свойств ([Bisogno et al., 2001](#); [Fernández-Ruiz et al., 2010b](#)).

Моделирование БП *in vitro* позволяет определить влияние нейропротекторных препаратов на жизнеспособность клеток, модулирующую роль препарата и сигнальный путь, который они активируют, а именно молекулу, представляющую интерес в настоящем исследовании ([Таблица 3](#)). Наиболее часто изучаемой культурой клеток была культура нейробластомы SH-SY5Y, причем в одном исследовании было обнаружено, что при введении нейротоксичного МРР+ в концентрациях 1 и 7 мМ фенотип и жизнеспособность клеток снижались. Однако, когда КБД вводили в дозе 10 мкМ, жизнеспособность клеток повышалась ([Gugliandolo et al., 2020](#)), хотя не наблюдалось различий при введении концентрации КБД в 1 и 2,5 мкМ ([Carroll et al., 2012](#)) и в моделях с 6-ОНДА ([Schönhofen et al., 2015](#)). В модели МРР+ при концентрациях 100 мкМ защитный эффект концентраций КБД в 1 мкМ был замечен в

клетках феохромоцитомы PC12, в то время как также наблюдались повышенная дифференцировка клеток и увеличение маркеров NGF, синаптофизина, синапсина-1 и белка GAP-43, белков, которые способствуют пролиферации нервной системы. ([Santos et al., 2015](#)). Мишень рапамицина в клетках млекопитающих и митоген-активируемая протеинкиназа, сигнальные пути, которые способствуют выживанию клеток и снижают уровень маркеров клеточной гибели, таких как каспаза-3 и промотор апоптоза Вах, являются сигнальными путями, которые активируются при помощи КБД ([Gugliandolo et al., 2020](#)).

ТАБЛИЦА 3

Отчеты об исследованиях влияния КБД на различные модели БП *in vitro*.

Культура клеток	Индуцированная клеточная токсичность	Временная токсичность клеток	Терапия КБД	Биохимические маркеры	Оценка белков	Автор (Ссылка)
SH-SY5Y	MPP ⁺ [7мМ]	48 ч	КБД [0,01, 0,1 и 1 мкМ] Совместное введение с MPP ⁺	(NC) Высвобождение LDH	Не оценивалось	Carroll et al. (2012)
		24 ч	КБД [1,5 г 10 мкМ] Совместное введение с MPP ⁺	↑ МТТ-тест жизнеспособности клеток		
PC12	MPP ⁺ [100 мкМ и 1 мМ]	72 ч	КБД [1 мкМ]	↑ Дифференцировка клеточная	↑ NGF (ELISA) ↑ синаптофизин (WB) ↑ Синапсин I (WB) ↑ GAP-43 (WB)	Santos et al. (2015)
		72, 96, 120, 144, 168 ч		↑ Дифференцировка клеточная без MPP ⁺		
SH-SY5Y	Без токсина	Без токсина	КБД [1 мкМ] 72 ч	(NC) Дифференцировка клеточная	Не оценивалось	
SH-SY5Y	6-OHDA [6,25 мкМ]	24 ч	КБД [2,5 мкМ]	(NC) МТТ-анализ жизнеспособности клеток	Не оценивалось	Schönhofen et al. (2015)

Культура клеток	Индукцированная клеточная токсичность	Временная токсичность клеток	Терапия КБД	Биохимические маркеры	Оценка белков	Автор (Ссылка)
SH-SY5Y	MPP ⁺ [1 мМ]	24 ч 48 ч	КБД [10 мкМ]	↑ МТТ-анализ жизнеспособности клеток	↓ Капсаза-3 (WB) ↓ Вах (WB) ↓ PARP-1 (WB) ↑ ТН (WB) ↑ pERK ½/ERK2 (WB) ↑ pАКТ/АКТ (WB) ↑ pmTOR/mTOR (WB) (NC) Beclin-1 (WB) ↓ LC3-II/LC3-I (WB)	Gugliandolo et al. (2020)

[Открыть в отдельном окне](#)

6-OHDA, 6-гидроксидопамин; Вах, BCL2-ассоциированный X; КБД, каннабидиол; ELISA, иммуноферментный анализ; GAP-43, белок, ассоциированный с ростом 43; LC3, белок, ассоциированный с микротрубочками 1A/1B-легкая цепь 3; LDH, лактатдегидрогеназа; MPP⁺, 1-метил-4-фенилпиридиний; МТТ, 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид; NGF, фактор роста нервов; pAkt, фосфорилированная протеинкиназа B; PARP-1, поли (АДФ-рибоза) полимеразы-1; pERK, фосфорилированная внеклеточная киназа, регулирующая сигнал; pmTOR, мишень фосфорилированного рапамицина у млекопитающих; ТН, тирозингидроксилаза; WB, вестерн-блоттинг; (↓) увеличение; (↑) уменьшение; NC без изменений.

[Перейти к:](#)

Роль каннабидиола в дискинезии, вызванной леводопой

Слово *дискинезия* происходит от греческого слова *dis*, означающего трудный или ненормальный, и *kinesis*, означающего движение, и используется для обозначения аномальных произвольных движений (АНД) ([Rascol et al., 2010](#)). Первоначально введение L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-DOPA), предшественника DA, приводит к значительному улучшению двигательных симптомов у пациентов с БП, уменьшая тремор, мышечную ригидность, трудности с началом походки и брадикинезию (медленные движения) ([Malek et al., 2019](#)). Положительный эффект L-DOPA сохраняется примерно в течение 5 лет с начала лечения, что считается «периодом медового месяца» между L-DOPA и БП, хотя иногда он может длиться дольше. После

длительного приема L-DOPA у большинства пациентов развиваются двигательные колебания (*включение-выключение*) или дискинезии из-за повышения или снижения уровня L-DOPA в плазме крови ([Cotzias et al., 1969](#)).

LID обычно начинаясь со стороны, противоположной полушарию, наиболее пораженному БП, и проявляясь сначала в нижних конечностях, являются либо хореиформными, либо дистоническими ([Mones et al., 1971](#); [Thanvi et al., 2007](#); [Calabresi and Standaert, 2019](#)). Такие факторы, как возраст начала БП и его тяжесть, пол и вводимая доза L-DOPA, являются факторами, связанными с началом и интенсивностью LID ([Eusebi et al., 2018](#); [Zhou et al., 2019](#)), который обычно поражает конечности, голову, шею и туловище, и характеризуются быстрыми и нерегулярными движениями ([Luquin et al., 1992](#); [Thanvi et al., 2007](#); [Rascol et al., 2010](#)).

Дискинезии, вызванные L-DOPA, классифицируются с точки зрения уровней вводимого препарата в плазме крови и появления определенных симптомов после введения. Симптомы, известные как дискинезии при пиковой дозе, которые появляются, когда концентрации L-DOPA находятся на самом высоком уровне циркуляции, и характеризуются стереотипными, реактивными или хореиформными движениями ([Luquin et al., 1992](#); [Rascol et al., 2010](#)), обычно являются наиболее распространенными и имеют наибольшее влияние на качество жизни ([Luquin et al., 1992](#); [Pahwa et al., 2019](#)). Дискинезии, которые начинают возникать, когда L-DOPA достигает периода полураспада, были названы дифазными и в основном вызывают быстро чередующиеся стереотипные движения в ногах ([Luquin et al., 1992](#)), а также реактивные удары ногами или дистонию ([Rascol et al., 2010](#); [Pandey and Srivanitchapoom, 2017](#)). Учитывая, что это происходит между фазами включения и выключения, в этот период возникают смешанные дискинезии, которые встречаются редко и трудно поддаются лечению ([Luquin et al., 1992](#); [Thanvi et al., 2007](#); [Vijayakumar and Jankovic, 2016](#)). Когда уровень L-DOPA падает до низкого, возникают движения, известные как дискинезия, при которых пациенты обычно страдают от дистонического положения тела, особенно по утрам ([Marconi et al., 1994](#)), и раздражения в нижних конечностях ([Thanvi et al., 2007](#); [Rascol et al., 2010](#)).

В нескольких исследованиях были получены доказательства антидискинетической активности КБД, включая его плеiotропные эффекты ([Devinsky et al., 2014](#)) в зависимости от принятой дозы ([Jones et al., 2010](#)). Поскольку определение молекулярного механизма, задействованного в LID (см. ниже), является сложным процессом, доклинические и клинические доказательства зависят от экспериментальной схемы, используемой для оценки КБД как потенциального средства для уменьшения как симптомов БП, так и побочных эффектов приема L-DOPA. Было проведено исследование поздних дискинезий, которые связаны с *нигро-стриарным* путем, на который, в свою

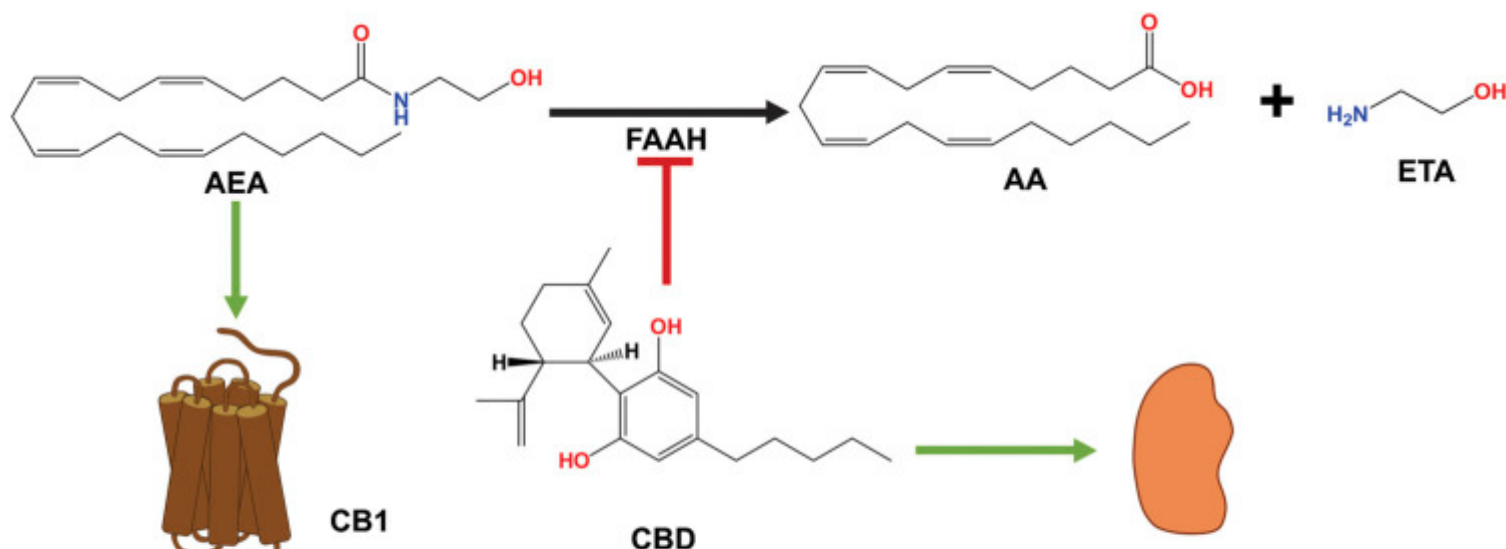
очередь, влияет введение резерпина (1 мг/кг), препарата, который, как было показано, снижает потребление глутамата ([Burger et al., 2005](#)). Указанное исследование дало благоприятные результаты в оценке поведения при введении КБД (0,5 и 5 мг/кг), обнаружив улучшение памяти и уменьшение дискинезии полости рта и каталептического эффекта ([Peres et al., 2016](#)), который описан как неспособность субъекта исправить навязанную позу ([Pertwee, 1972](#)), без изменения двигательной активности и тревожности ([Peres et al., 2016](#)).

Как упоминалось ранее, учитывая, что L-DOPA метаболизируется в серотонинергических нейронах, участие этих нейронов в крышках является важным фактором, который следует учитывать. Было показано, что фармакологическое подавление серотонинергических нейронов может быть достигнуто с помощью агонистов серотонинергических ауторецепторов. Таким образом, несколько исследований показывают уменьшение LID, вызванное селективными агонистами рецепторов 5-HT₁ на подопытных животных с БП ([Bibbiani et al., 2001](#); [Muñoz et al., 2008](#)). Поскольку было показано, что КБД взаимодействует с рецептором 5-HT_{1A}, этот фитоканнабиноид способен модулировать серотонинергическую нейротрансмиссию ([Magen et al., 2010](#); [Zanelati et al., 2010](#); [Espejo-Porrás et al., 2013](#)). Исследования *in vitro* продемонстрировали, что при концентрациях выше 10 мМ КБД способен активировать 5-HT_{1A}; однако при концентрациях 100 нМ он также способен улучшать способность агониста рецептора 5-HT_{1A} в мембранах ствола мозга крыс ([Rock et al., 2012](#)). Учитывая это влияние КБД на серотонинергические рецепторы, он был предложен в качестве анксиолитика ([Gomes et al., 2011](#)) и антидепрессанта ([Zanelati et al., 2010](#)). Более того, было показано, что при высоких дозах (>10 мг/кг) модифицируется двигательная активность, причем дозы 20 мг/кг, вводимые во время двигательной активности, не вызывали антагонизма римонабанта, антагониста CB₁, но были антагонистированы селективным антагонистом рецептора 5-HT_{1A} (WAY100,635; 0,5 мг/кг) ([Espejo-Porrás et al., 2013](#)). Эти данные демонстрируют, что КБД оказывает значительное влияние как на двигательную активность, так и на рецептор 5-HT_{1A}. Хотя вполне вероятно, что КБД оказывает воздействие на серотонинергические рецепторы во время LID, не следует исключать способность КБД активировать различные механизмы, которые оказывают синергический эффект на БП и LID.

Антидискинетический эффект активации CB₁ посредством АЕА или WIN55212-2 проявляется только при совместном применении с антагонистом рецептора TRPV1 ([Morgese et al., 2007](#); [Martinez et al., 2012](#); [Martinez et al., 2015](#); [Dos Santos-Pereira et al., 2016](#)), а именно капсазепин (CPZ) или N-арахидоноилсеротонин (AA-5-HT) ([Dos Santos-Pereira et al., 2016](#)). Кроме того, AA-5-HT ингибирует механизм FAAH ([Gobira et al., 2017](#)), который увеличивает концентрации АЕА, ЕСВ с большим сродством к рецептору CB₁

([Lam et al., 2005](#)). Однако применение антагониста TRPV1 (CPZ) необходимо для того, чтобы продемонстрировать антидискинетические эффекты ингибирования FAAH. Многообещающие результаты были получены в исследовании, проведенном на подопытных мышах с поражением дорсолатерального стриатума с помощью 6-ОНДА. После лечения L-DOPA в течение 21 дня (50 мг/ кг/ сут, в/б), КБД и капсазепин (CPZ, 1 и 5 мг/кг, в/б, соответственно), антагонист TRPV1, вводили в течение последних дней оценки АНД, отмечая снижение АНД с введением КБД + CPZ ([Dos Santos-Pereira et al., 2016](#)). Эти результаты были аналогичны результатам, полученным при использовании N-аракидоноилового серотонина (AA-5-HT), антагониста экБ FAAH и TRPV1 ([Gobira et al., 2017](#)). Хотя эти эффекты ранее оценивались с использованием синтетических каннабиноидов, с получением аналогичных результатов, следует отметить, что введение WIN55212-2 (0,5 и 1 мг/ кг в/б), как было показано, оказывает антидискинетическое действие. Хотя авторы исследования использовали WIN55212-2 в качестве селективного агониста CB1 ([Martinez et al., 2012](#)), известно, что он обладает как более высоким сродством к CB2, так и способностью ингибировать TRPV1 ([Morgese et al., 2007](#)).

Механизм, с помощью которого АНД снижаются с помощью КБД + CPZ, предполагает, что улучшение эндоканнабиноидного тонуса и блокирование рецепторов TRPV1 оказывает компенсаторное действие на aberrantную передачу эндоканнабиноидов, которая происходит в стриатуме подопытных крыс с дискинезией, смоделированной 6-ОНДА, после лечения L-DOPA ([Wang et al., 2018](#)). Увеличение АЕА, которое преимущественно активирует CB1 по сравнению с TRPV1 ([McPartland et al., 2007](#); [Lam et al., 2005](#)), является результатом ингибирования FAAH с помощью КБД, который также может активировать TRPV1 ([Peres et al., 2018](#)) ([Рисунок 6](#)). Хотя стимуляция CB1 сама по себе снижает гиперактивность пути сАМР/РКА, который был вовлечен в развитие дискинезий ([Aubert et al., 2005](#); [Martinez et al., 2012](#)), коактивация CB1 и TRPV1 вызывает противоположный эффект ([Lam et al., 2005](#)), при этом также наблюдается их участие в индукции LTP ([Cui et al., 2018](#)). Это объясняет, почему лечение антагонистами КБД или FAAH (URB597) не снижает АНД; однако, когда они назначаются совместно с CPZ, они оказывают антидискинетическое действие на все типы АНД ([Morgese et al., 2007](#); [Martinez et al., 2015](#); [Dos-Santos-Pereira et al., 2016](#)).



- Растущая концентрация АЕА
- Улучшает двигательные нарушения у подопытных животных
- Ослабление каталепсии

РИСУНОК 6

КБД действует как непрямой агонист рецептора CB1 путем ингибирования фермента, который разрушает АЕА и FAAH, тем самым увеличивая концентрацию указанного ЭКБ, который обладает большим сродством к активации CB1, тем самым оказывая нейропротекторное и противопаркинсоническое действие. Кроме того, КБД активирует рецепторы PPAR γ , которые, как было показано, участвуют в нейровоспалительных процессах. Сокращения: КБД, каннабидиол; CB1, каннабиноидный рецептор типа 1; АЕА, анандамид; FAAH, гидролаза амида жирных кислот; ЭКБ, эндоканнабиноиды; PPAR γ , рецептор γ , активированный пролифератором пероксисом.

Изучение вышеописанных механизмов показывает доказательства, совпадающие с результатами, полученными при субхроническом введении КБД + CPZ, что уменьшает тяжесть LID и снижает уровни биохимических маркеров, таких как pERK, pAcH3, NF- κ B и COX-2 ([Dos-Santos-Pereira et al., 2016](#)), которые усиливаются при длительном лечении с помощью L-DOPA ([Santini et al., 2007](#); [Bastide et al., 2014](#)). Как pERK, так и pAcH3 генерируются в результате сенсibilизации D1-рецептора ([Park et al., 2014](#)), которая поддерживает сверхактивированный сигнальный путь и который, в свою очередь, приводит к повышению уровня этих маркеров ([Aubert et al., 2005](#)). NF- κ B и COX-2 характерны для нейровоспалительного процесса, причем их уровни повышаются из-за снижения дофамина и нейротоксичности, вызванной L-DOPA ([Bortolanza et al., 2015](#); [Pisanu et al., 2018](#)), в то время как снижение их уровней вызывает активацию PPAR γ ([Randy and Guoying, 2007](#)) и происходит из-за собственных противовоспалительных эффектов КБД ([Peres et al., 2018](#)).

Было показано, что введение ЭКБ олеоилэтаноламида (OEA) вызывает анти-дискинетические эффекты ([González-Aparicio and Moratalla, 2014](#)), результаты которых показывают, что его механизмы блокируют TRPV1 и стимулируют PPAR σ ([Almási et al., 2008](#); [Thabuis et al., 2008](#)). Более того, также наблюдалось снижение уровней таких маркеров, как FosB и pAcH3 ([González-Aparicio and Moratalla, 2014](#)). Кроме того, сообщалось об увеличении концентрации OEA при введении URB597 у подопытных животных с поражением

МРТР ([Celorrio et al., 2016](#)), поскольку он имеет тот же путь деградации, что и АЕА ([Рисунок 7](#)) ([Thabuis et al., 2008](#)), в том же исследовании также наблюдается улучшение двигательных дефектов ([Celorrio et al., 2016](#)).

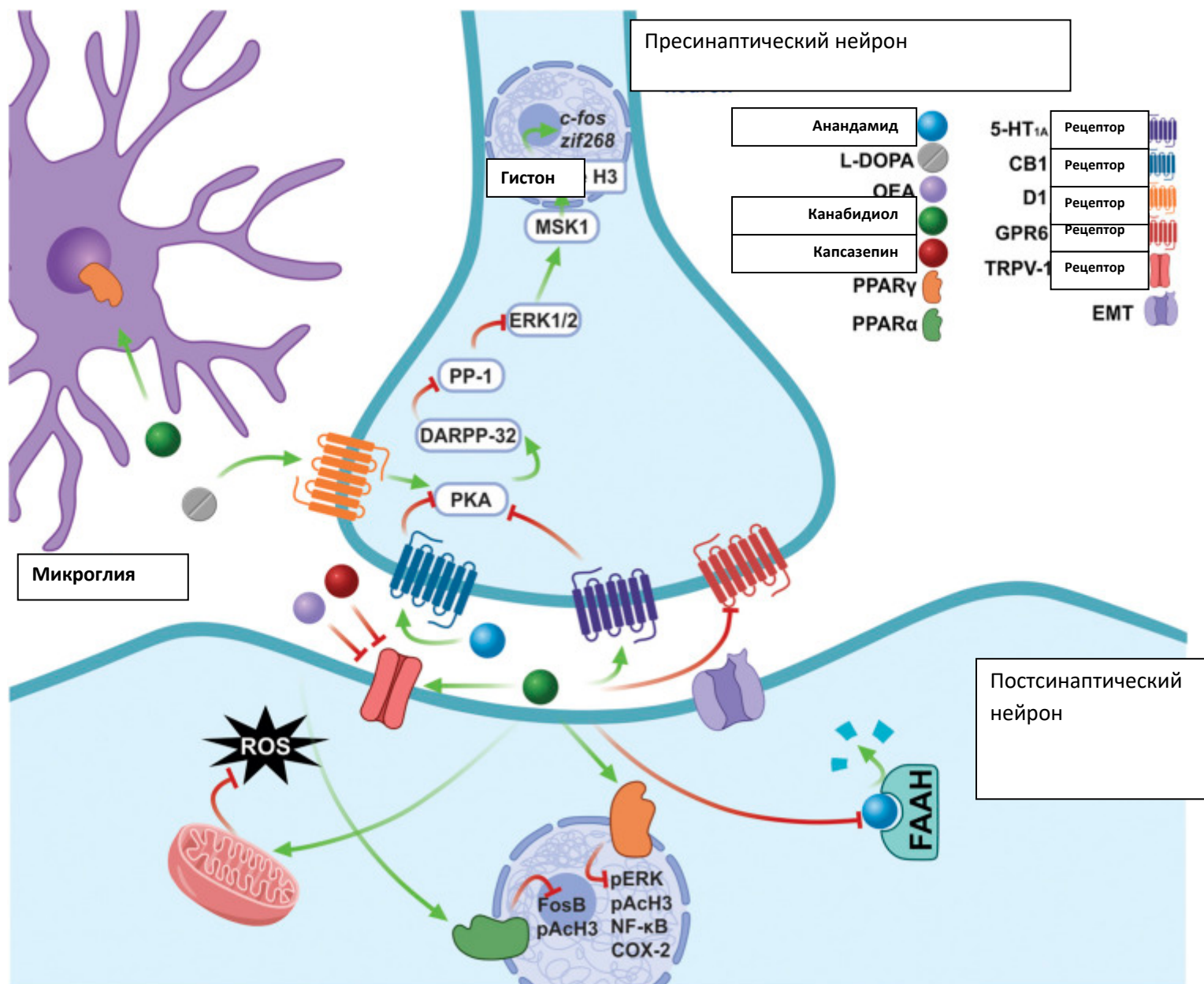


РИСУНОК 7

Длительный прием L-DOPA приводит к сенсбилизации D1-рецепторов, которые поддерживают чрезмерную активацию PKA в LID. PKA регулирует активируемый DARPP-32 путь, который ингибирует модификацию PP-1 передачи сигналов ERK1/2, которая действует на ядерные мишени, такие как MSK1, и, наряду с гистон H3, регулирует

Переведено по заказу компании ООО «СИБИДИ РУ» для проекта Motherplant

www.motherplant.ru \ www.thecbd.ru

экспрессию ранних генов, таких как *c-fos* и *zif268*. КБД оказывает антидискинетическое действие, увеличивая концентрацию АЕА путем ингибирования FAAH, тем самым стимулируя рецепторы CB1, которые снижают активность PKA. CB1 требует совместного введения ингибитора TRPV1 (CPZ), поскольку они стимулируют TRPV1 через АЕА и КБД, которые вызывают эффекты, противоположные активации CB1. Кроме того, повышенный уровень ОЕА генерируется за счет ингибирования FAAH, эндоканнабиноида, способного блокировать TRPV1 и стимулировать рецепторы PPAR σ , снижая биохимические маркеры, такие как FosB и pACH3. Кроме того, КБД активирует рецептор 5-HT1A, рецептор, который ранее был вовлечен только в антикаталептический эффект КБД. Активируя рецепторы PPAR γ , КБД снижает уровни молекулярных маркеров, участвующих в LID, таких как pERK, pACH3, NF-K β и COX-2, в то время как он также оказывает противовоспалительное действие, стимулируя указанные рецепторы, которые присутствуют в глии. Кроме того, КБД способен уменьшать окислительное повреждение, уменьшая выработку АФК за счет повышения активности митохондриальных комплексов. Обратный агонизм, который КБД оказывает на GPR6, может быть частью его антидискинетических механизмов. Сокращения: L-DOPA, L-3,4-дигидроксифенилаланин; D1, рецептор дофамина 1; PKA, цАМФ-зависимая протеинкиназа; LID, L-DOPA-индуцированные дискинезии; DARPP-32-фосфопротеин 32 кДа, регулируемый цАМФ и дофамином; PP-1, фосфопротеин 1; ERK, внеклеточная сигнально-регулируемая киназа; MSK-1, митоген и стресс-регулируемая протеинкиназа; КБД, каннабидиол; АЕА, анандамид; FAAH, жирная кислота амидгидролаза; TRPV1, рецептор переходного потенциала V1; CPZ, cразазепин; ОЕА, олеилэтаноламид; PPAR α , рецептор α , активированный пролифератором пероксисом; pACH3, фосфоацетилирование гистона 3; 5HT1A, рецептор 1A серотонина; PPAR γ , рецептор γ , активированный пролифератором пероксисом; NF-K β , ядерный фактор K β ; COX-2, циклооксигеназа 2.

Другие молекулярные мишени КБД, такие как сиротский рецептор GPR6, который в основном экспрессируется в *стриатопаллидарных* нейронах постриатума, были изучены в последние годы ([Lobo et al., 2007](#)). В одном исследовании было обнаружено снижение АНД у мышей с нокаутом после абляции GPR6, а также снижение цАМФ и увеличение как уровней DA, так и фосфорилирования DARPP-32 в стриатуме. Это говорит о том, что блокирование GPR6 оказывает антидискинетическое действие ([Oeckl et al., 2014](#)), при этом исследования показывают, что КБД действует как обратный агонист GPR6 ([Laun and Song, 2017](#)), эффект, составляющий часть его терапевтических механизмов.

Клинические оценки КБД выявили улучшения с точки зрения определенных симптомов, в зависимости от вводимых доз ([Jones et al., 2010](#)). В открытом предварительном исследовании, в котором оценивалась дистония при еженедельном увеличении дозы КБД (100 мг/неделю), у одного из пациентов, получавшего L-DOPA в дозе 1000 мг/сут, наблюдалось улучшение на 50% ([Consroe et al., 1986](#)). Учитывая, что это тип LID ([Marconi et al., 1994](#)), предлагается использовать КБД в соответствующих дозах для уменьшения тяжести дистонии. Сообщалось об усилении гипокинезии при введении высоких доз КБД (300-400 мг/сут); однако в настоящее время нет полного

понимания его фармакокинетики, хотя при различных патологиях наблюдалось значительное улучшение симптомов в диапазоне доз 1-50 мг/кг/сут ([Millar et al., 2019](#)). Более того, не было обнаружено изменений при количественном определении нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ), уровень которого снижается при БП, в то время как большая восприимчивость к LID была обнаружена у пациентов с полиморфизмом в гене, кодирующем НФГМ ([Howells et al., 2000](#); [Foltynie et al., 2009](#)). Как увеличение НФГМ ([Sales et al., 2019](#)), так и улучшение симптомов LID, которые могут быть вызваны КБД, требуют дальнейшего изучения для применения в клинической практике. Кроме того, также необходимо установить, улучшаются ли результаты при использовании других фитоканнабиноидов, которые оказывают синергетический эффект ([Samarut et al., 2019](#)).

[Перейти к:](#)

Заключение

Библиографические данные, представленные в настоящем обзоре, свидетельствуют о клинической полезности КБД для лечения как LID, так и симптомов двигательных нарушений БП, а также о нейромодулирующем, нейропротекторном и противодискинетическом эффектах КБД на подопытных животных с моделированной БП. Кроме того, представленные данные о фармакологических механизмах и молекулярных взаимодействиях КБД с различными рецепторами могут объяснить широкий спектр терапевтической полезности при различных неврологических расстройствах.

Несмотря на многообещающие результаты в фармакологии КБД, остаются неизвестными дозировки и механизмы действия. Тем не менее, подтверждается существенная роль КБД как антиоксиданта и противовоспалительного средства, поскольку эти процессы важны в патогенезе БП. Нейромодулирующий механизм КБД в цепи БГ еще предстоит изучить более глубоко, чтобы установить физиологическую роль этого фитоканнабиноида и его функцию в качестве вспомогательного средства при БП.

[Перейти к:](#)

Вклад авторов

Фелипе Патрисио, Алан Аксель Моралес-Андрате, Алейди Патрисио-Мартинес и Ильуикамина Даниэль Лимон выполнили поиск по списку литературы и участвовали в написании рукописи, все авторы рассмотрели и

одобрили окончательную версию рукописи. Фелипе Патрисио и Алан Аксель Моралес-Андрате составили все цифры в данном обзоре.

[Перейти к:](#)

Финансирование

Данное исследование было поддержано грантами VIER-VUAP 2019-2020, предоставленными Ильуикамину Даниэлю Лимону, а Фелипе Патрисио получил поддержку через стипендию от CONACYT-Мексика (732793).

[Перейти к:](#)

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

[Перейти к:](#)

Подтверждения

Благодарим Бенджамина Стюарта (носителя английского языка и академического корректора) за редактирование текста на английском языке.

[Перейти к:](#)

Аббревиатуры

2-AG, 2-арахидоноил-глицерин; 6-OHDA, 6-гидроксидопамин; AEA, анандамид; BG, базальные ганглии; CB1, каннабиноидный рецептор типа 1; CB2, каннабиноидный рецептор типа 2; КБД, каннабидиол; CBDA, каннабидиоловая кислота; КБР, каннабиноидные рецепторы; CPu, дорсальный стриатум; ЭКБ, эндоканнабиноиды; ЭКС, эндоканнабиноидная система; FAAH, amidгидролаза жирных кислот; GPe, внешний бледный шар; GPi, внутренний бледный шар; GPR55, рецептор G-белка-55; l-DOPA, Леводопа; LID, l-DOPA-индуцированная дискинезия; MPTP 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; БП, болезнь Паркинсона; PPAR-γ, гамма, активируемая

пролифератором пероксисом; SNpc, компактная часть черного вещества; SNpr, сетчатый слой черного вещества; STN, субталамическое ядро; THC Δ9-тетрагидроканнабинол; THCA Δ9-тетрагидроканнабиноловая кислота; TRPV-1, транзиторный рецепторный потенциал ваниллоид-1.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7770114/>