

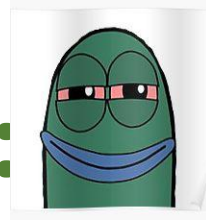
Каннабис

лекция для серии Drug Talks от образовательного проекта
«Трава»

#travaeduca



План:



- (немного фактов из истории и текущего статуса)
- Эндогенные и экзогенные каннабиноиды
- Эндоканнабиноидная система человека
- Воздействие фитоканнабиноидов на нервную систему
- Аддиктивность
- Использование каннабиноидов в медицинских целях

Каннабис

- Родина произрастания – Центральная и Южная Азия.
- Неизвестен период открытия человеком психоактивных свойств каннабиса, наиболее ранние достоверные данные – V-II век до н.э. (при раскопках Пазырыкских курганов на Алтае были найдены семена конопли; также свидетельства Геродота).
- “qunubu” – с ассирийского “способ создавать дым”.



Каннабис

- Криминализация началась в XIX веке в британских колониях, основная волна запрета – начало XX века.
- Начало декриминализации каннабиса – 70е годы XX века. Первая продажа каннабиса в рекреационных целях – Голландия, 1976 г.
- На данный момент каннабис разрешён в рекреационных целях в 9 штатах США, и ещё в 29 штатах – в медицинских целях.
- Первая страна, полностью легализовавшая каннабис в рекреационных целях – Уругвай, 2013 г.
- 1 июля 2018 г. – легализация каннабиса в Канаде.

Каннабис:

механизм воздействия



Каннабиноиды:

химические вещества, которые воздействуют на каннабиноидные рецепторы в клетках

эндоканнабиноиды

анандамид (АЕА)
2-арахидоноил
глицерол (2-АГ)

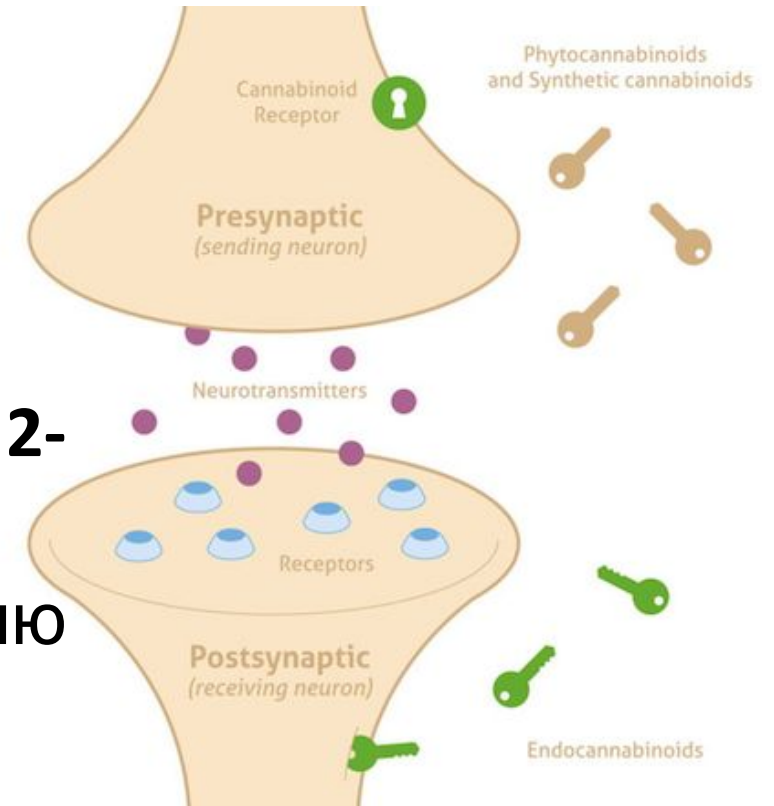
фитоканнабиноиды

тетрагидроканнабинол
(ТГК, ТНС)
каннабидиол (СВD)
каннабинол (СВN)
каннабихромен (СВС)
из каннабиса было выделено
всего более 100
каннабиноидов

синтетическ ие каннабиноид ы

Эндоканнабиноидная система:

- каннабиноидные рецепторы: **CB1** (самый распространённый рецептор в ЦНС), **CB2**, *GPR18, *GPR55, *GPR119, *TRPV1
- эндоканнабиноиды: **анандамид** (этаноламид арахидоновой кислоты, АЕА), **2-арахидоноил глицерол (2-АГ)**
- **ЭНЗИМЫ**, вовлечённые в синтез и деградацию эндоканнабиноидов.



Функции эндоканнабиноидной системы включают регуляцию таких когнитивных и физиологических процессов, как **нейропластичность, память, сексуальное влечение, беременность, аппетит, восприятие боли, настроение, иммунитет** и т.д.



СВ1 присутствует:

- 1) мозг
- 2) лёгкие
- 3) сосудистая система
- 4) мускулы
- 5) гастроэнтеральный тракт
- 6) репродуктивные органы

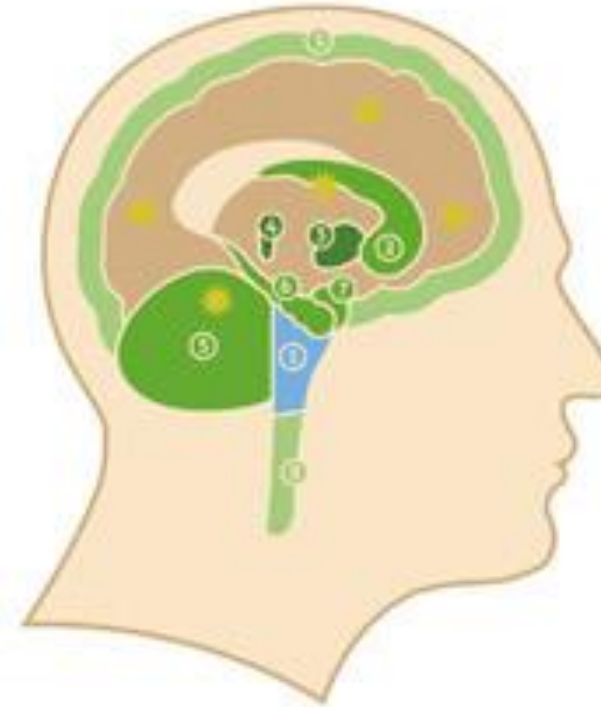
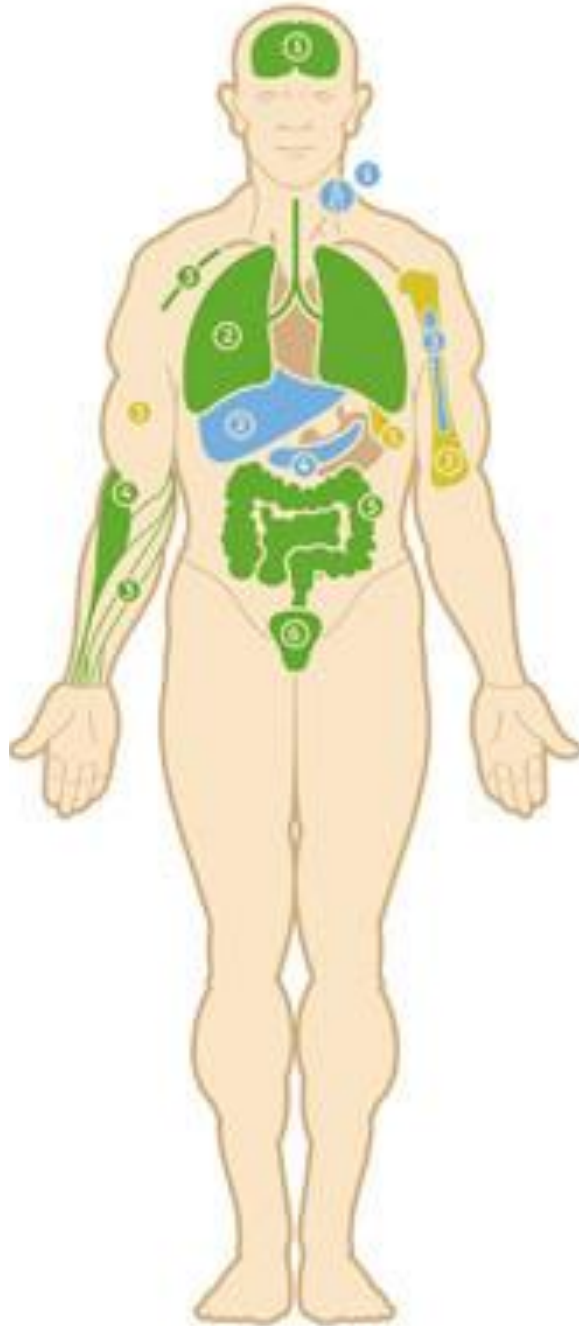
• СВ2 присутствует:

- 1) селезёнка
- 2) кости
- 3) кожа

• СВ1+СВ2

присутствуют:

- 1) иммунная система
- 2) печень
- 3) костный мозг
- 4) поджелудочная железа



- СВ1 присутствует:
 - 1) кора
 - 2) прилежащие ядра
 - 3) базальные ганглии
 - 4) гипоталамус
 - 5) мозжечок
 - 6) гиппокамп
 - 7) миндалевидное тело
 - 8) спинной мозг

- СВ2 присутствует:
 - 1) глиальные клетки

- СВ1+СВ2 присутствуют:
 - 1) ствол мозга

The Human Endocannabinoid System

CBD, CBN and THC fit like a lock and key into existing human receptors. These receptors are part of the endocannabinoid system which impact physiological processes affecting pain modulation, memory, and appetite plus anti-inflammatory effects and other immune system responses. The endocannabinoid system comprises two types of receptors, CB1 and CB2, which serve distinct functions in human health and well-being.

CB1 receptors are primarily found in the brain and central nervous system, and to a lesser extent in other tissues.

Receptors are found on cell surfaces



Presynaptic (sending neuron) Cannabinoid Receptor

Neurotransmitters

Receptors



Tetrahydrocannabinol



Cannabidiol



Cannabinol



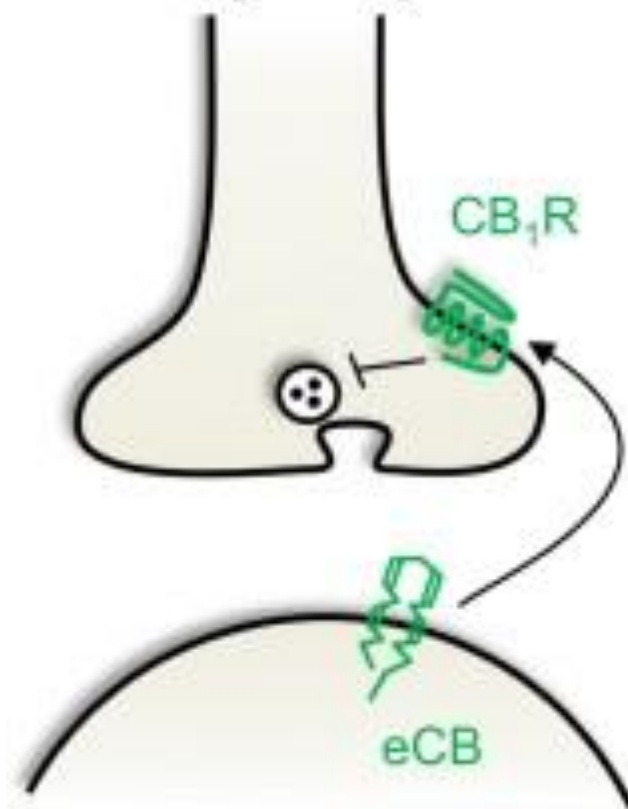
CBD does not directly "fit" CB1 or CB2 receptors but has powerful indirect effects still being studied.



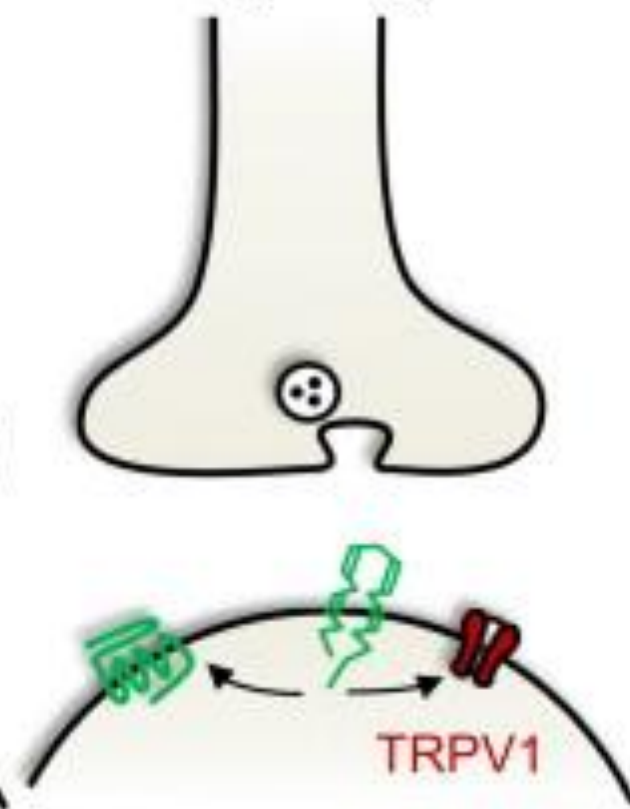
CB2 receptors are mostly in the peripheral organs especially cells associated with the immune system.



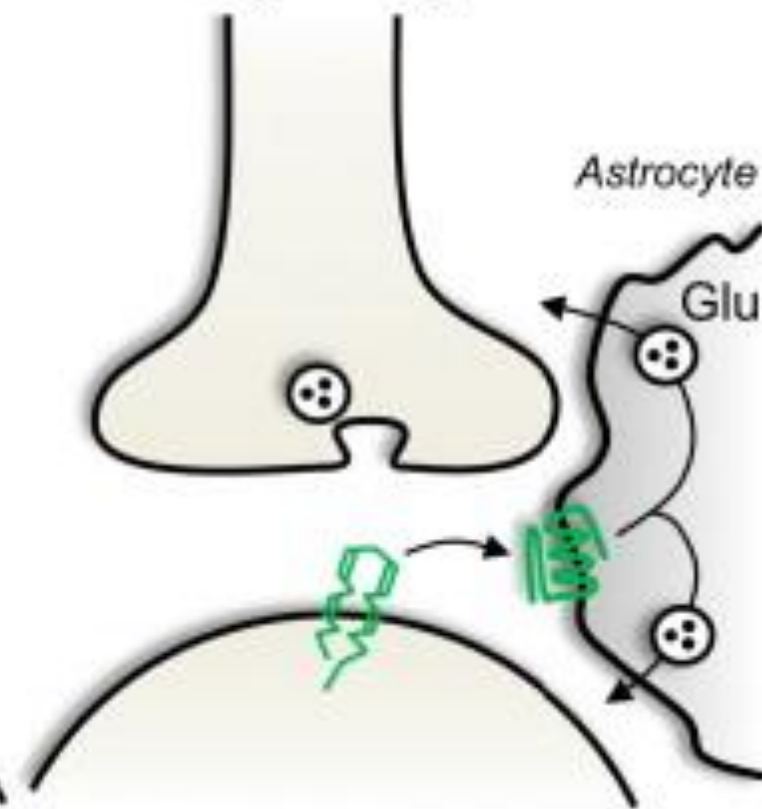
A Retrograde Signaling

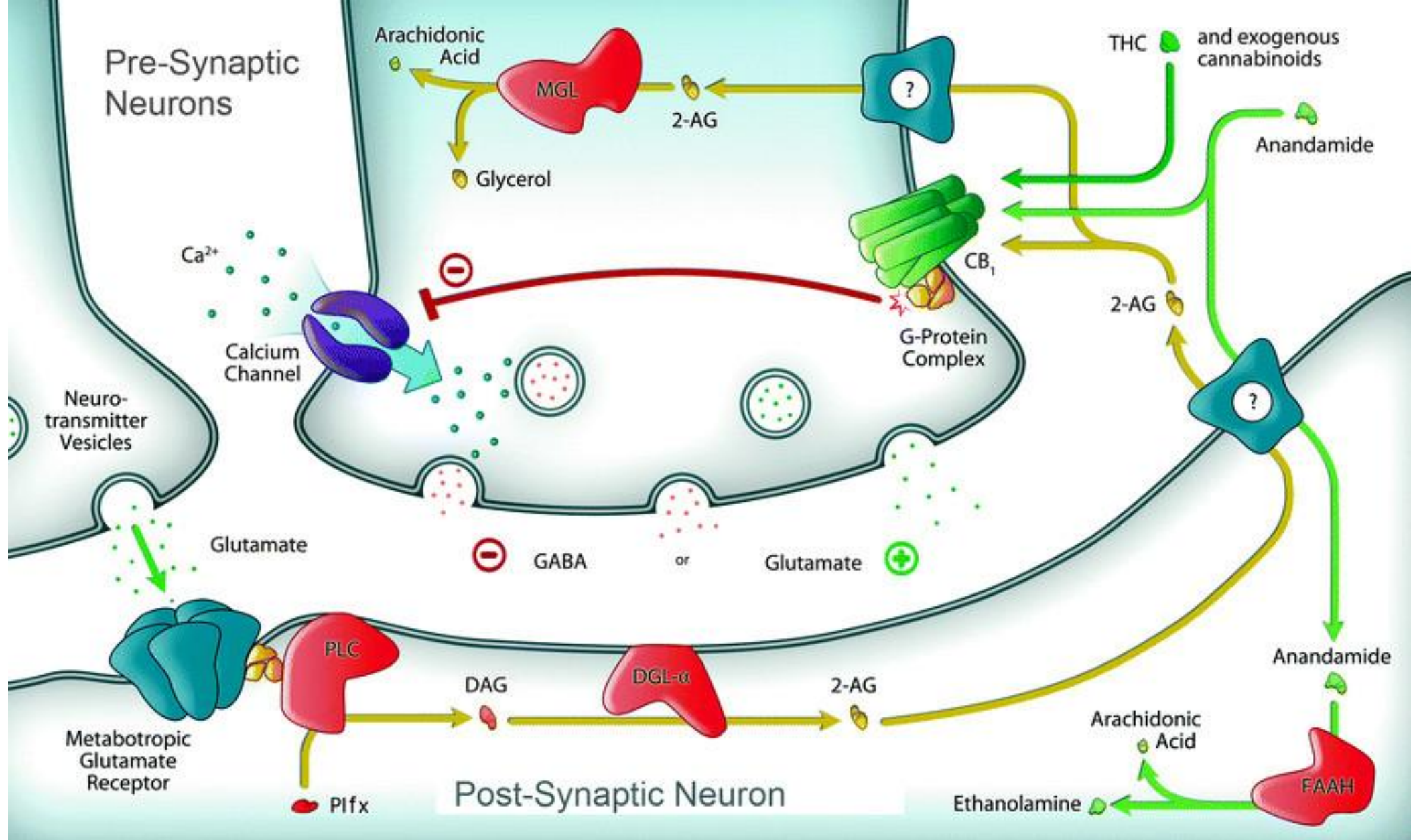


B Non-Retrograde Signaling



C Neuron-Astrocyte Signaling

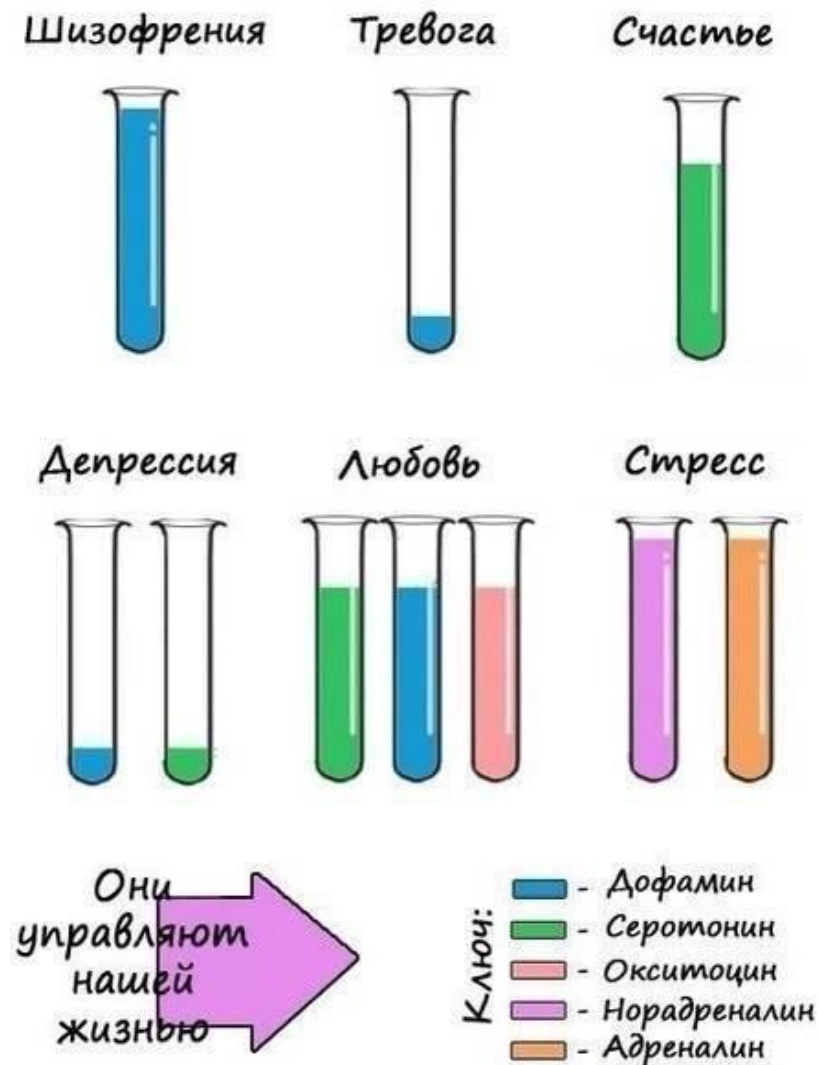




диацилглицерол

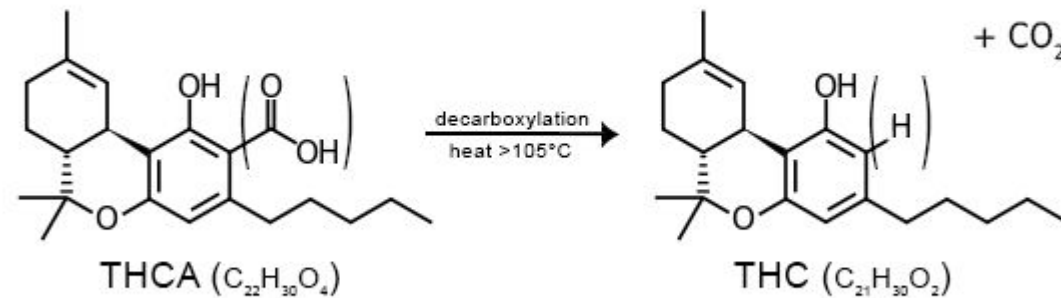
2-арахидоноил глицерол

Каннабиноиды способны оказывать регулирующее воздействие на другие сигнальные системы мозга – допаминовую, эндогенные опиоидные системы (эндорфиновую, динорфиновую, энкефалтиновую), ацетилхолиновую, глутаматную, серотониновую и ГАМК.



В свежесрезанном растении содержатся не каннабиноиды, а каннабиноидные кислоты, которые превращаются в каннабиноиды под воздействием нагревания, света, старения и т.д. благодаря процессу декарбоксилирования – отсоединения карбоксильной группы (COOH)

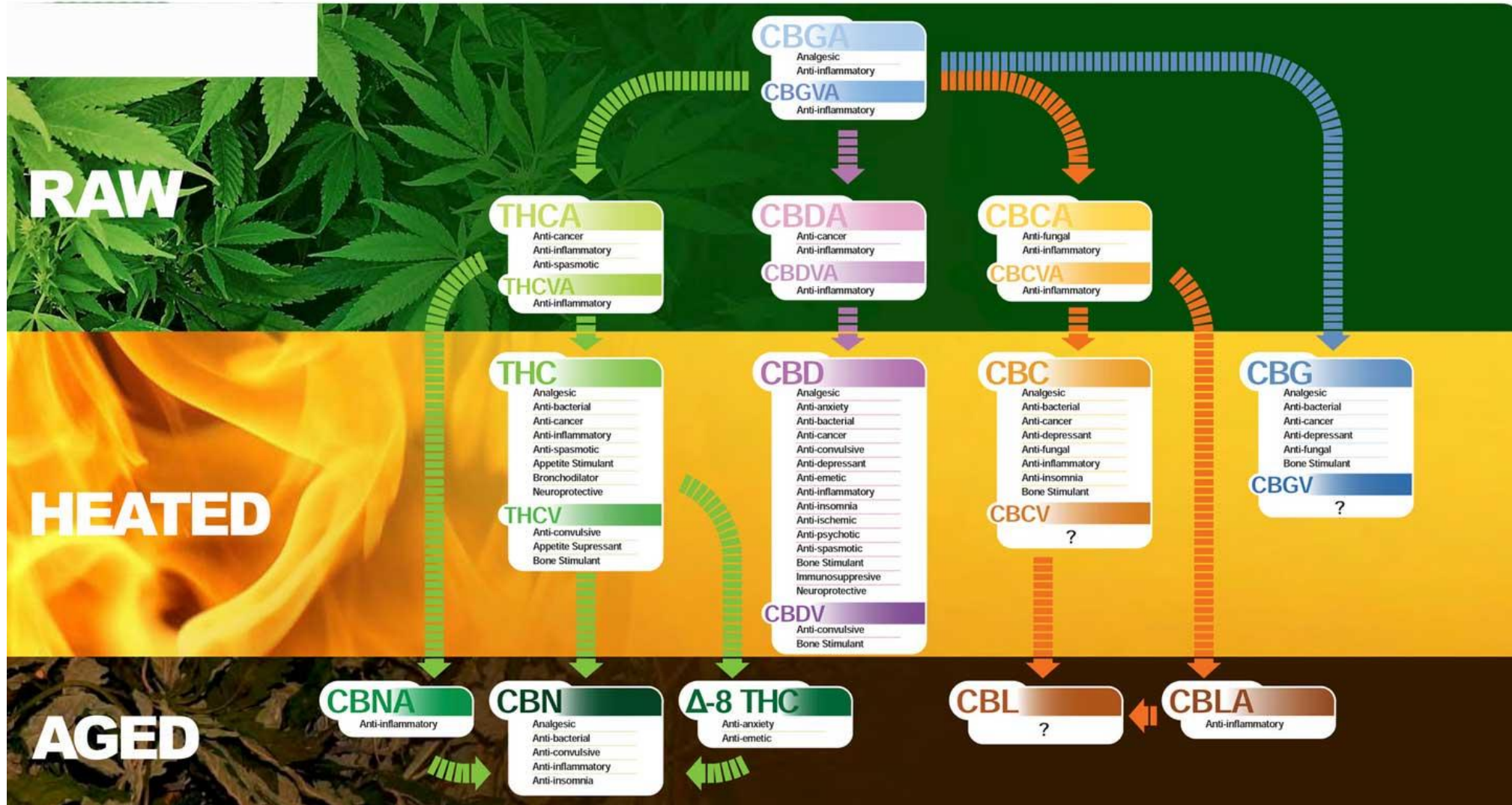
Decarboxylation reaction of Δ^9 -tetrahydrocannabinol



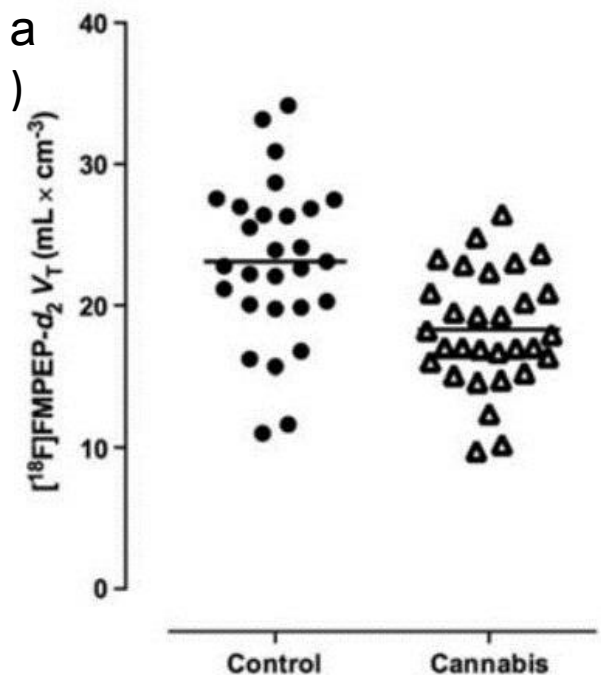
Каннабигероловая кислота – предшественник остальных каннабиноидных кислот.

UNDERSTANDING MEDICAL CANNABIS

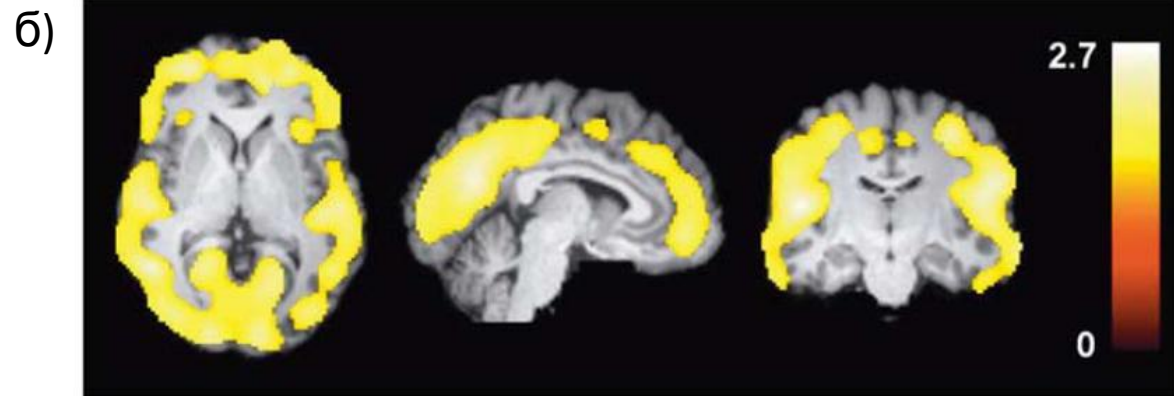
Cannabinoids and Their Therapeutic Effects



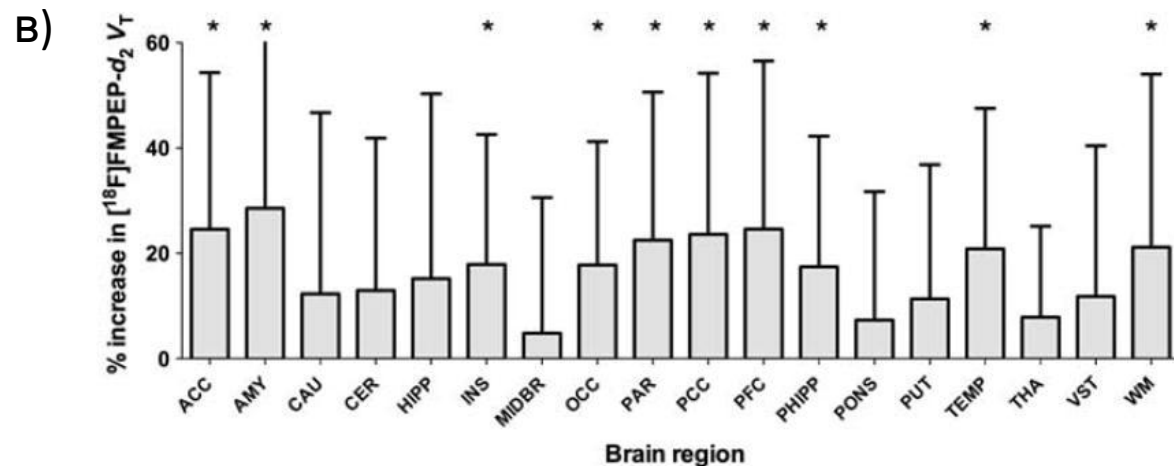
Хроническое регулярное употребление каннабиса приводит к уменьшению количества СВ1-рецепторов в коре больших полушарий.



а) Уровень экспрессии СВ1-рецепторов у регулярных потребителей каннабиса/контрольной группы.



б) Карта разницы экспрессии в коре больших полушарий.



в) Увеличение экспрессии СВ1-рецепторов после 4-х недельного воздержания от курения каннабиса в различных регионах мозга.

Hirvonen et al. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry*, 2012.

Психологическая зависимость от употребления каннабиса.

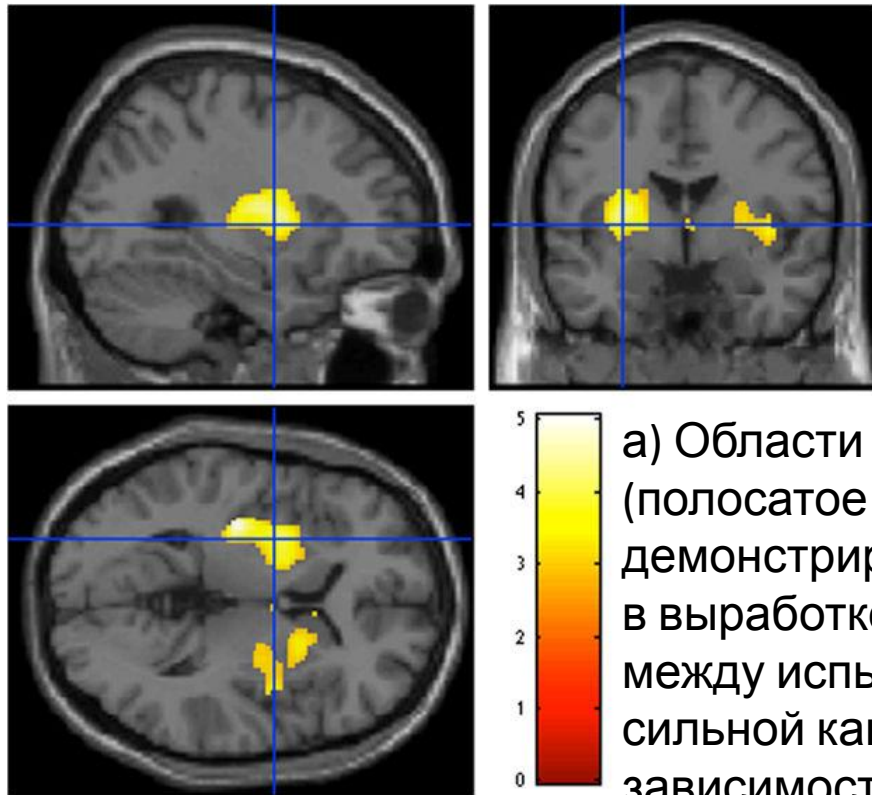
Частое и длительное курение каннабиса может вызвать психологическую зависимость – и различные симптомы «синдрома отмены» в случае прекращения употребления:

- раздражительность
- подавленное настроение
- нарушения сна
- беспокойство и различные виды физического дискомфорта
- снижение аппетита.

Симптомы длятся до 2х недель. Причина – привыкание мозга к большому количеству фитоканнобиноидов, снижение выработки и чувствительности к эндоканнабиноидам.

Дефицит в выработке дофамина при чрезмерном употреблении каннабиса

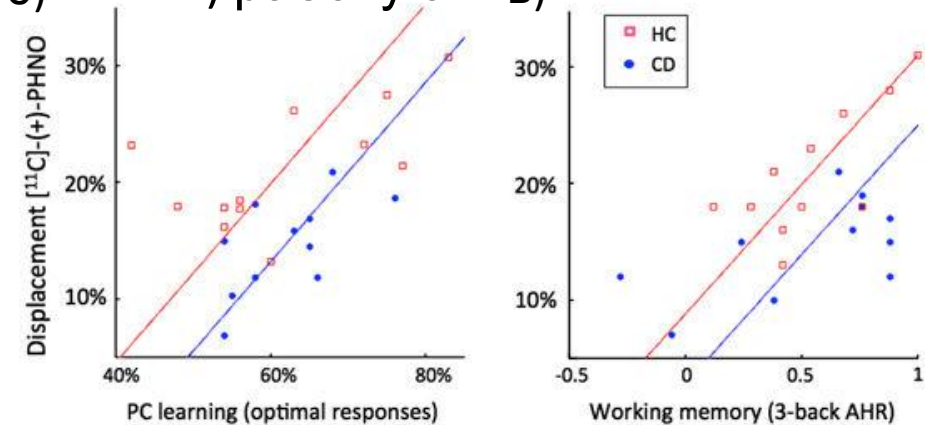
а)



а) Области мозга (полосатое тело), демонстрирующие разницу в выработке дофамина между испытуемыми с сильной каннабиноидной зависимостью и контрольной группой.

Уменьшение выработки дофамина у испытуемых с сильной каннабиноидной зависимостью коррелирует с ухудшением показателей когнитивных тестов на б) обучаемость

и в) рабочую память.



Giessen et al. Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Molecular Psychiatry*, 2017.

Нарушения памяти, связанные с употреблением каннабиса (ТГК):

- Кратковременные нарушения памяти непосредственно после употребления ТГК доказаны многочисленными исследованиями.
- Свидетельства о долговременном влиянии употребления каннабиса расходятся. Считается, что однократное и нерегулярное употребление каннабиса не вызывает долговременных нарушений памяти. При регулярном употреблении, по свидетельствам одних источников, нормальное функционирование памяти возвращается после 48 ч. – 1 месяца после отказа от употребления, по свидетельствам других – нормальное функционирование памяти не восстанавливается даже после 1 года прекращения курения.

Ключевые факторы влияния регулярного употребления каннабиса

на память:

количество
употребления



GANJATARIAN

регулярность
употребления



соотношение
THC/CBD



возраст начала
употребления

Нарушения памяти при употреблении каннабиса связано с подавлением работы МИТОХОНДРИЙ

- Митохондрии – энергетические центры клеток.
- Активация ТГК СВ1-рецепторов на мембране митохондрий подавляет митохондриальную систему транспорта электронов, что приводит к снижению интенсивности клеточного дыхания, энергообмена в целом и синаптической активности нейронов.
- У мышей с удаленным геном рецептора СВ1 введение канабиноидов не вызывало снижения мобильности митохондрий, синаптической активности и формирования памяти. Введение этого гена с помощью вирусного вектора восстанавливало все описанные эффекты каннабиноидов.

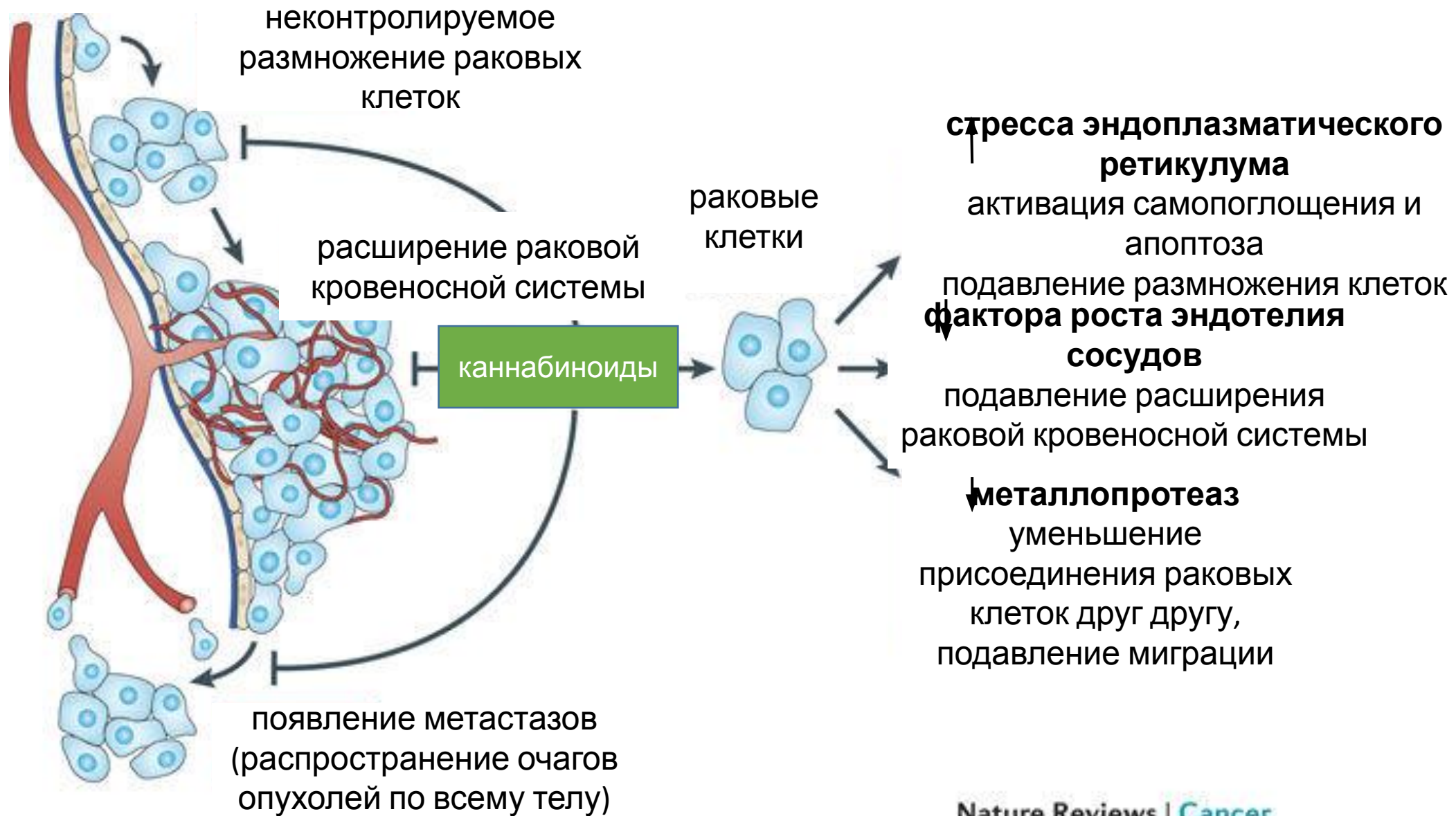


Влияние каннабиноидов на раковые клетки

Каннабиноиды активно используются при лечении рака для подавления негативных побочных эффектов химиотерапии и для обезболивающего эффекта.

Однако многочисленными исследованиями было продемонстрировано, что применение каннабиноидов вызывает уменьшение опухолей и гибель раковых клеток, **не вызывая разрушения здоровых клеток.**

CB1 и CB2 рецепторы в большом количестве имеются на поверхности большинства видов раковых клеток, хотя их может не быть в здоровых клетках тканей того же типа.



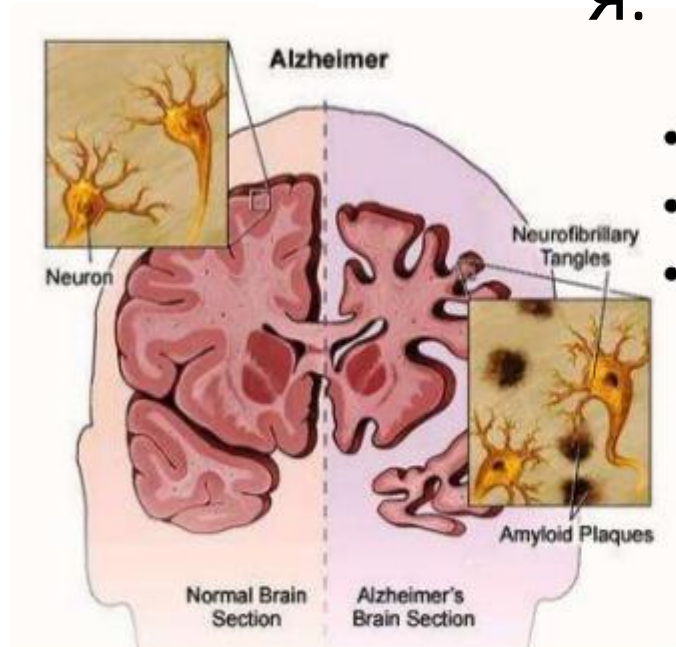
Nature Reviews | **Cancer**

Velasko et al. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature Reviews Cancer*, 2012.

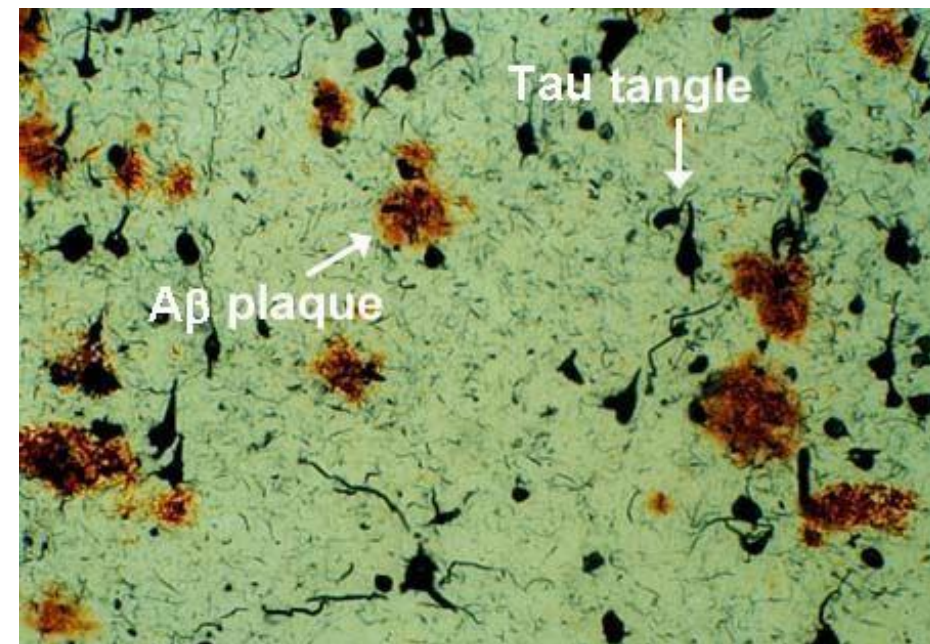
ТГК как потенциальное лекарство против болезни Альцгеймера

Патофизиологи

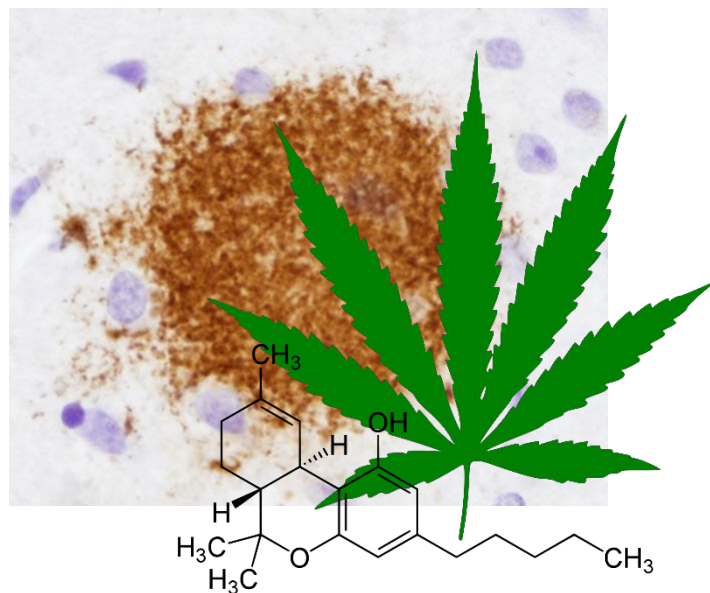
Я:



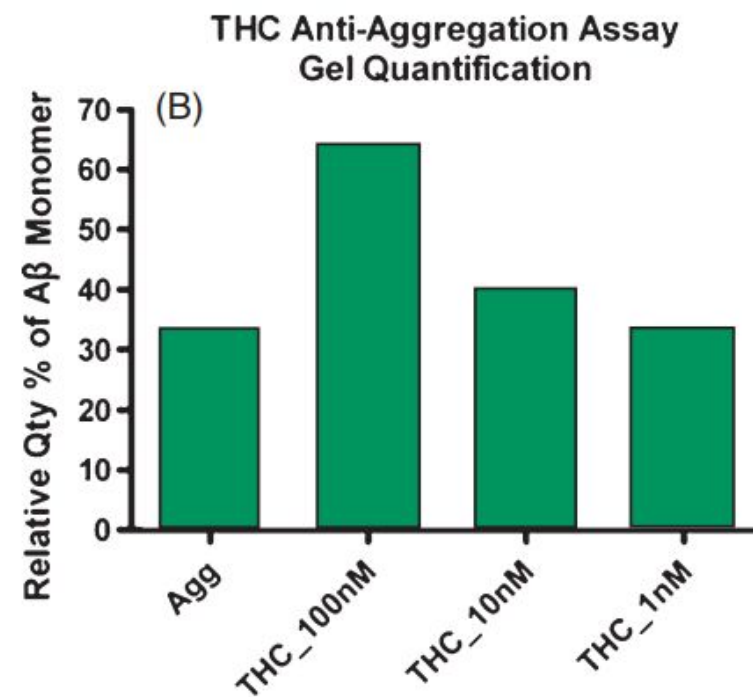
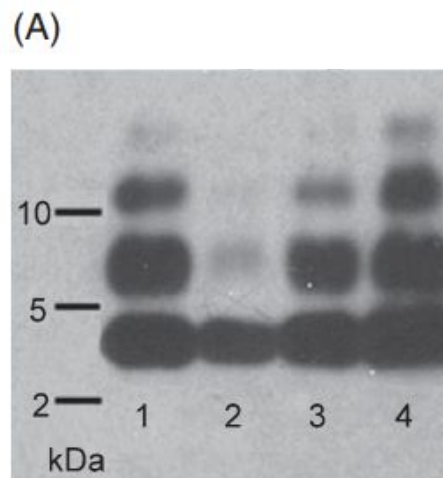
- амилоидные бляшки
- нейрофибрилярные клубки
- нейродегенерация



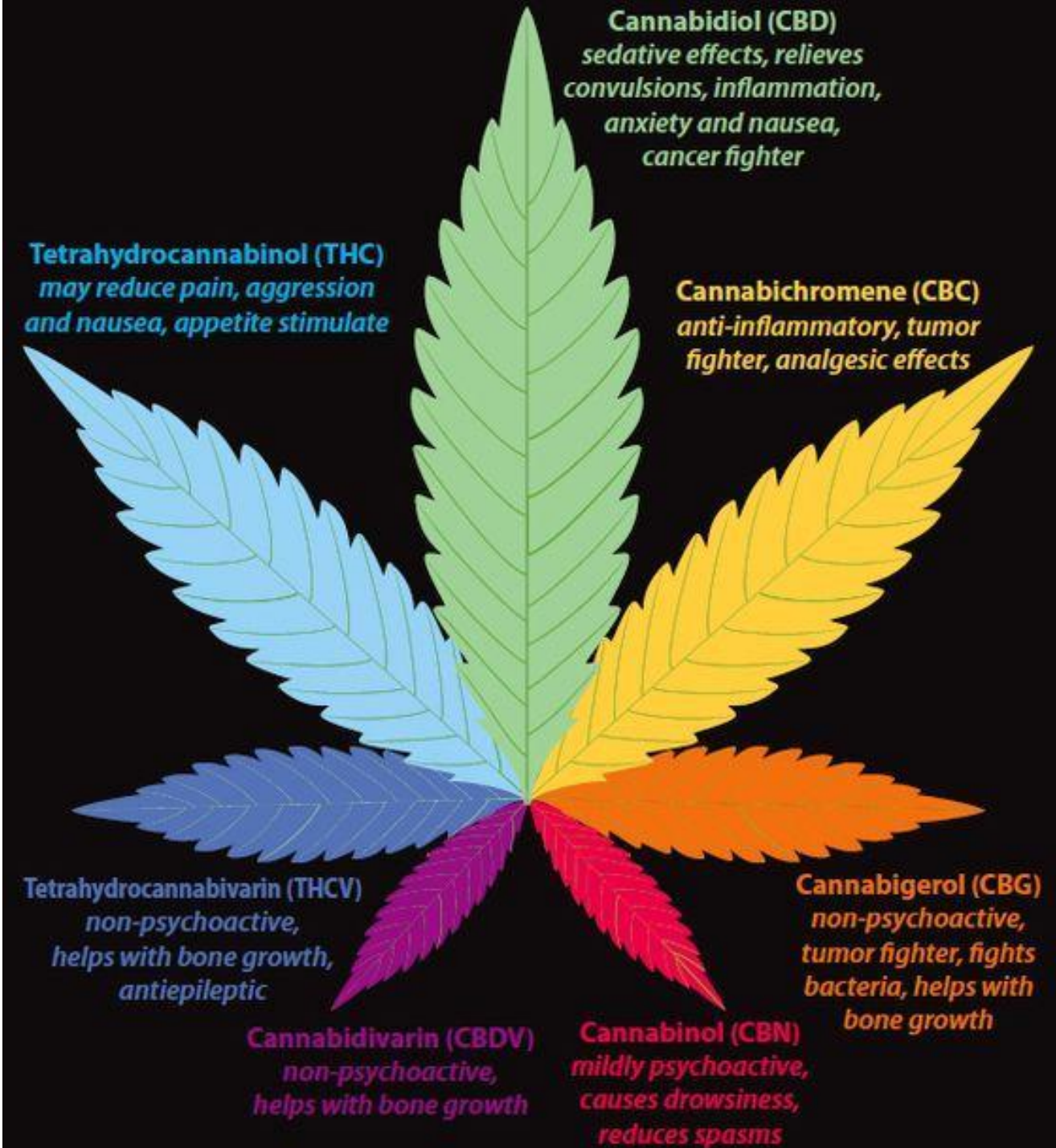
ТГК как потенциальное лекарство против болезни Альцгеймера



ТГК способно напрямую присоединяться к амилоидным белкам, препятствуя образованию ам



Cao et al. The Potential Therapeutic Effects of THC on Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's disease, 2014.



- <https://www.learngreenflower.com/articles/539/the-world-of-cannabinoid-acids-like-thca-and-cbda-will-make-you-re-think-cannabis> - О МЕДИЦИНСКИХ СВОЙСТВАХ КАННАБИНОИДНЫХ КИСЛОТ