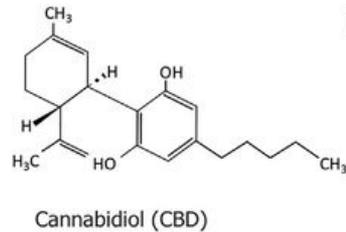
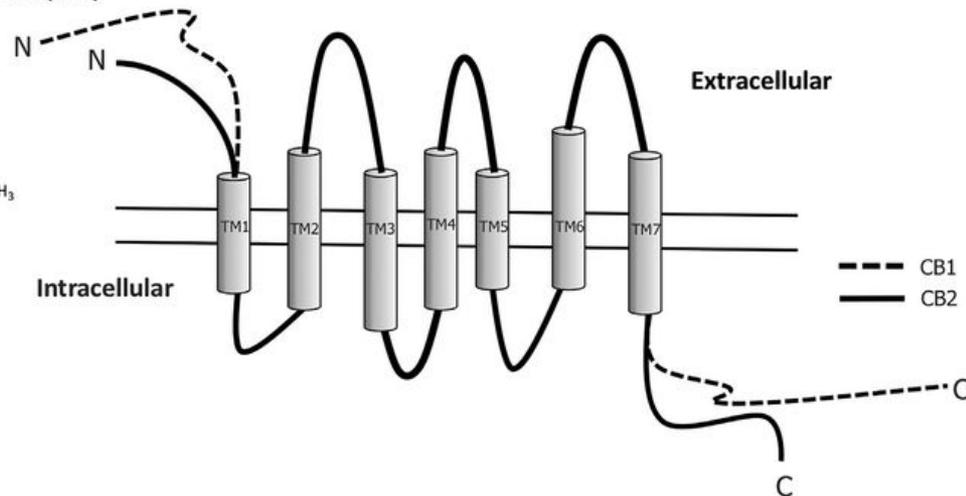
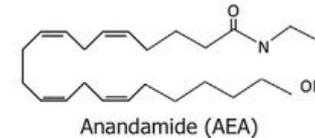


КАННАБИНОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Cannabinoid receptor type 1



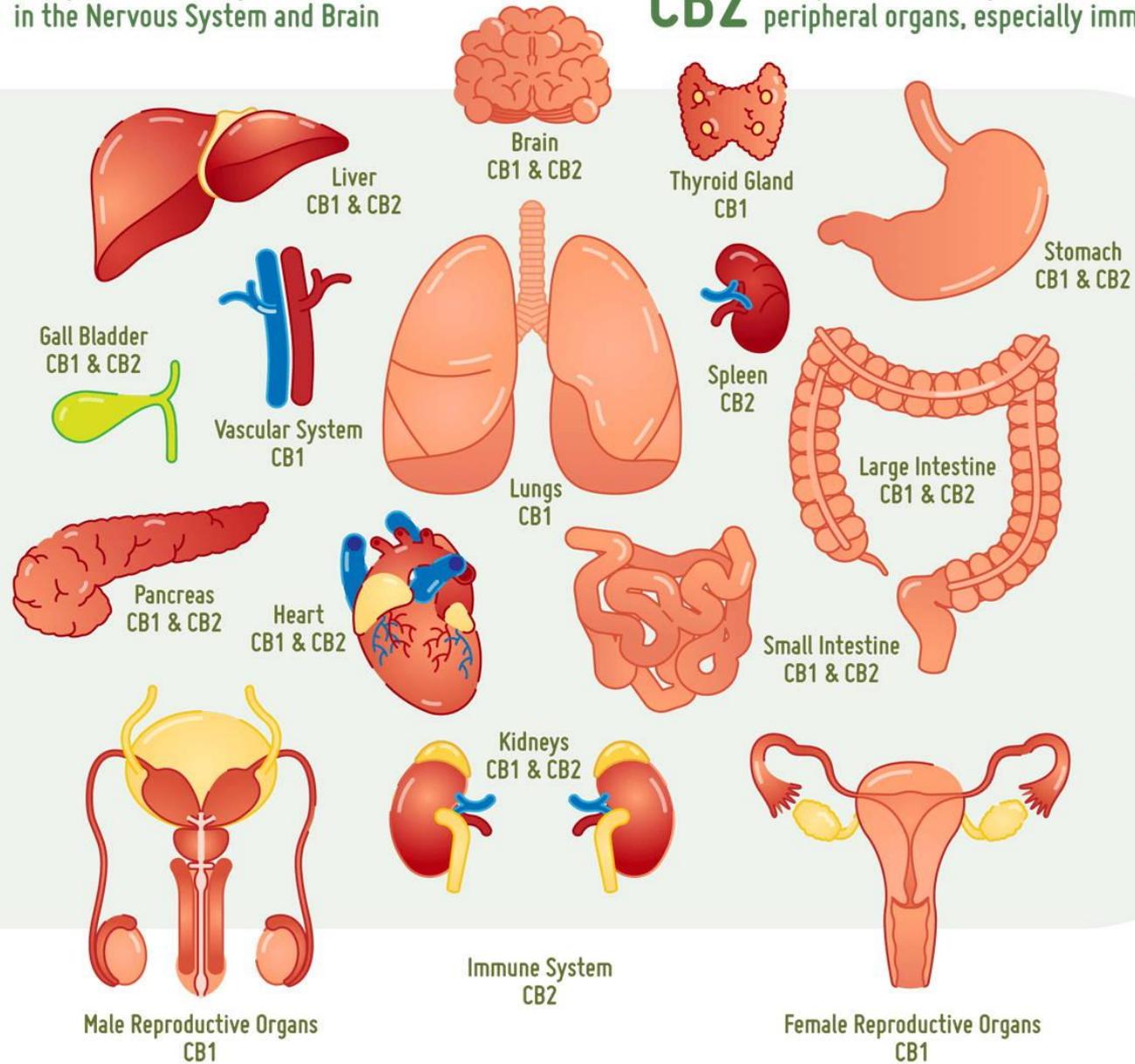
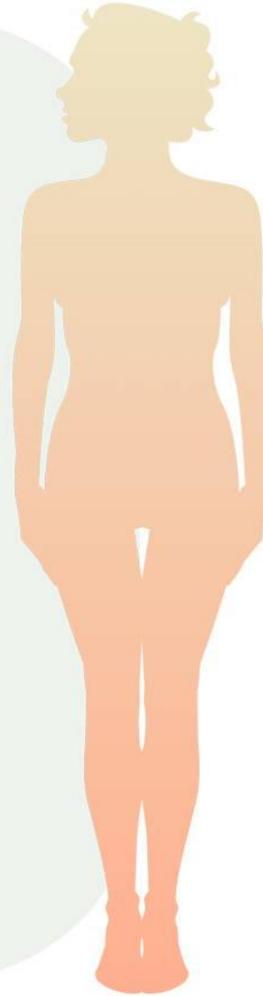
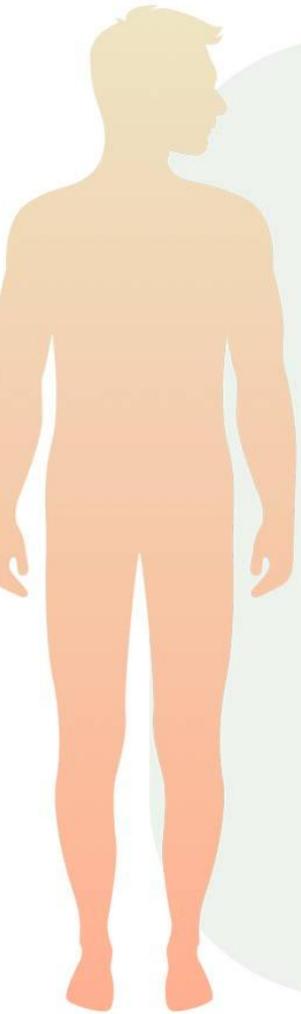
Cannabinoid receptor type 2



The Human Endocannabinoid System

CB1 Receptors are mostly found in the Nervous System and Brain

CB2 Receptors are mostly found in the peripheral organs, especially immune cells



Где же расположены рецепторы?

СВ1:

- ФРОНТАЛЬНАЯ КОРА
- ПЕРЕДНЯЯ ПОЯСНАЯ КОРА
- БАЗАЛЬНЫЕ ЯДРА
- МОЗЖЕЧОК
- ГИПОТАЛАМУС
- ГИППОКАМП
- АДИПОЦИТЫ
- ЖКТ

- немного – В СТВОЛЕ МОЗГА

СВ2:

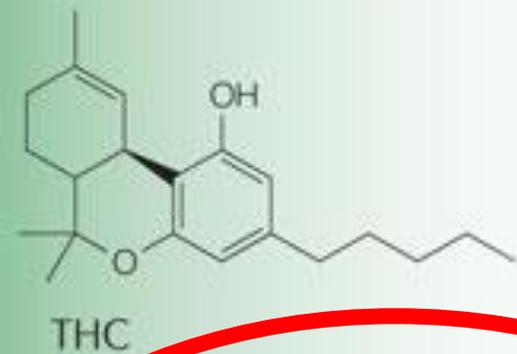
- КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (МОНОЦИТЫ, МАКРОФАГИ, В- И Т- КЛЕТКИ)
- В МОЗГЕ (меньше, чем СВ1) МИКРОГЛИЯ

- ЖКТ - регуляция воспалительного процесса в кишечнике

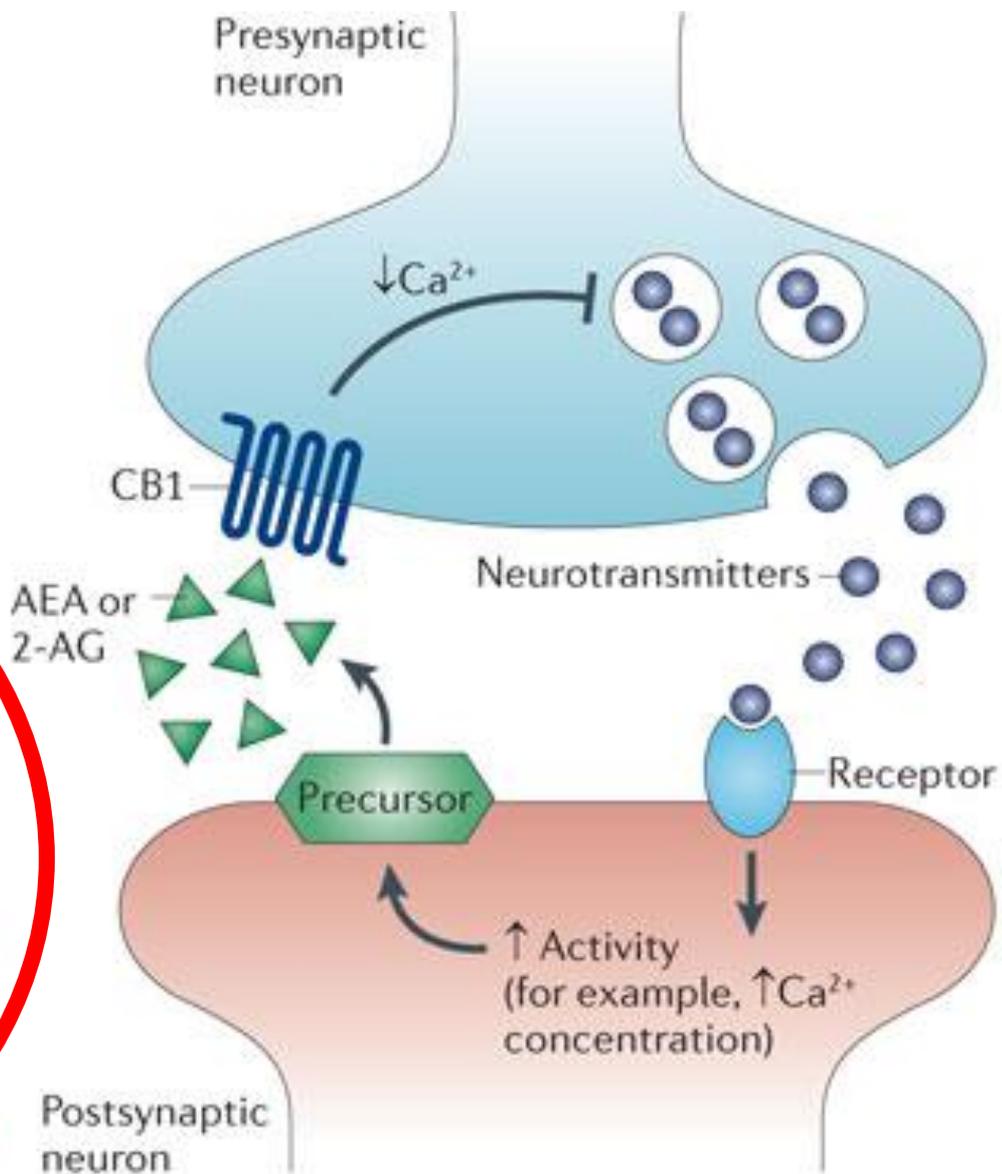
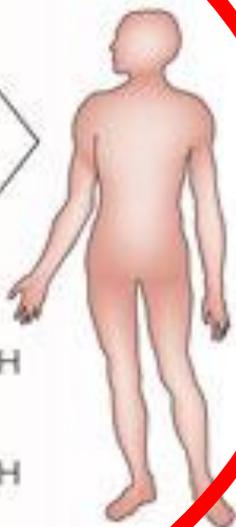
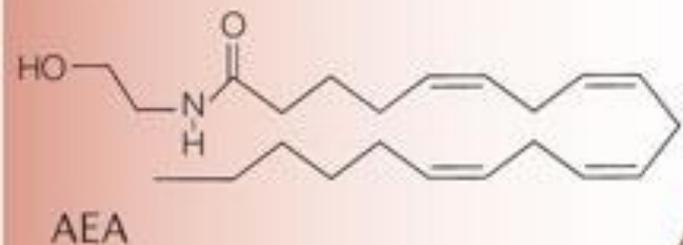
Кто же является эндогенными лигандами этих рецепторов?

Первыми идентифицированными и наиболее хорошо описанными эндоканнабиноидами являются арахидонилэтаноламид (**анандамид**, АЕА) и **2-арахидоноилглицерин** (2-АГ)

Plant-derived cannabinoid



Endogenous cannabinoids



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.



Tetrahydrocannabinol



Cannabidiol



Cannabinol

CB1

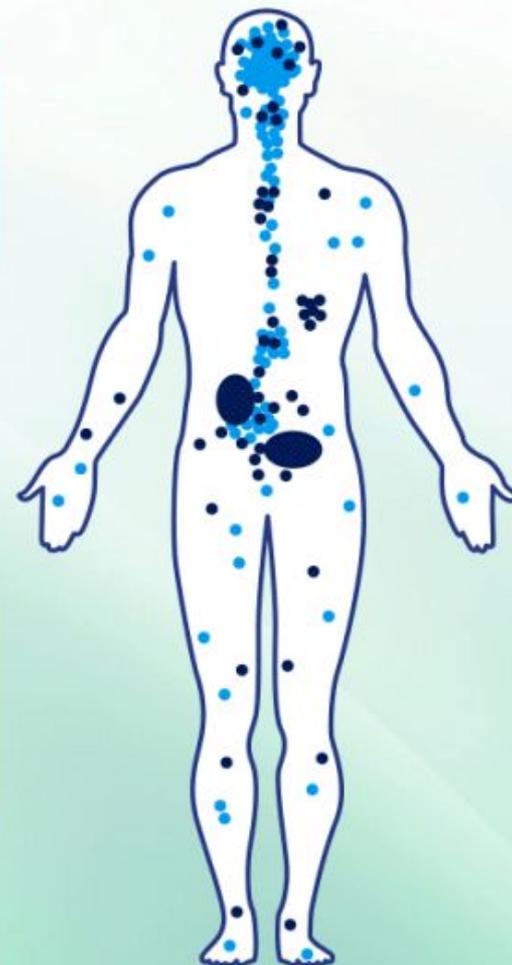
CB1 receptors are primarily found in the brain and central nervous system, and to a lesser extent in other tissues.

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

CB2

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

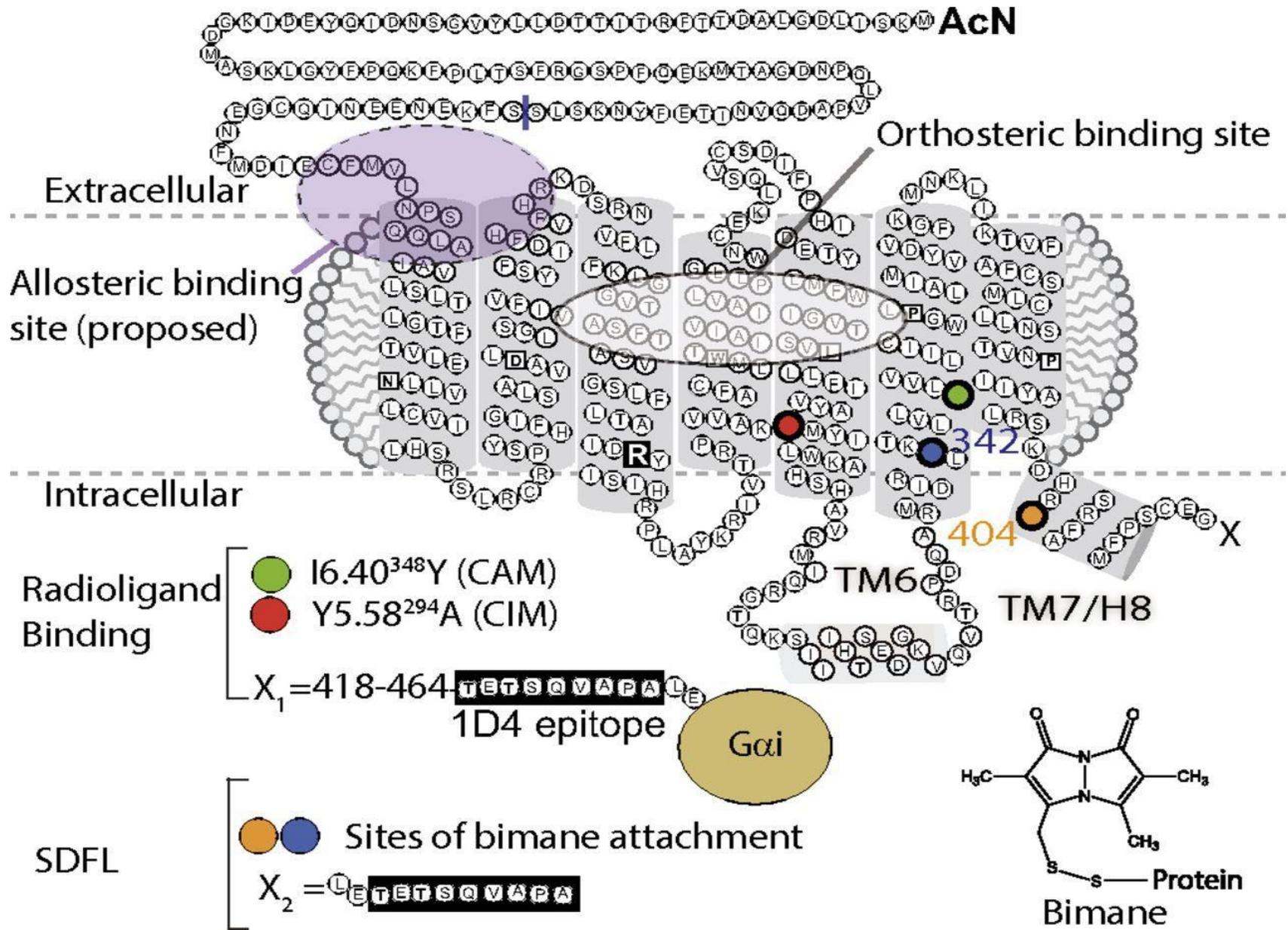
Receptors are found on cell surfaces

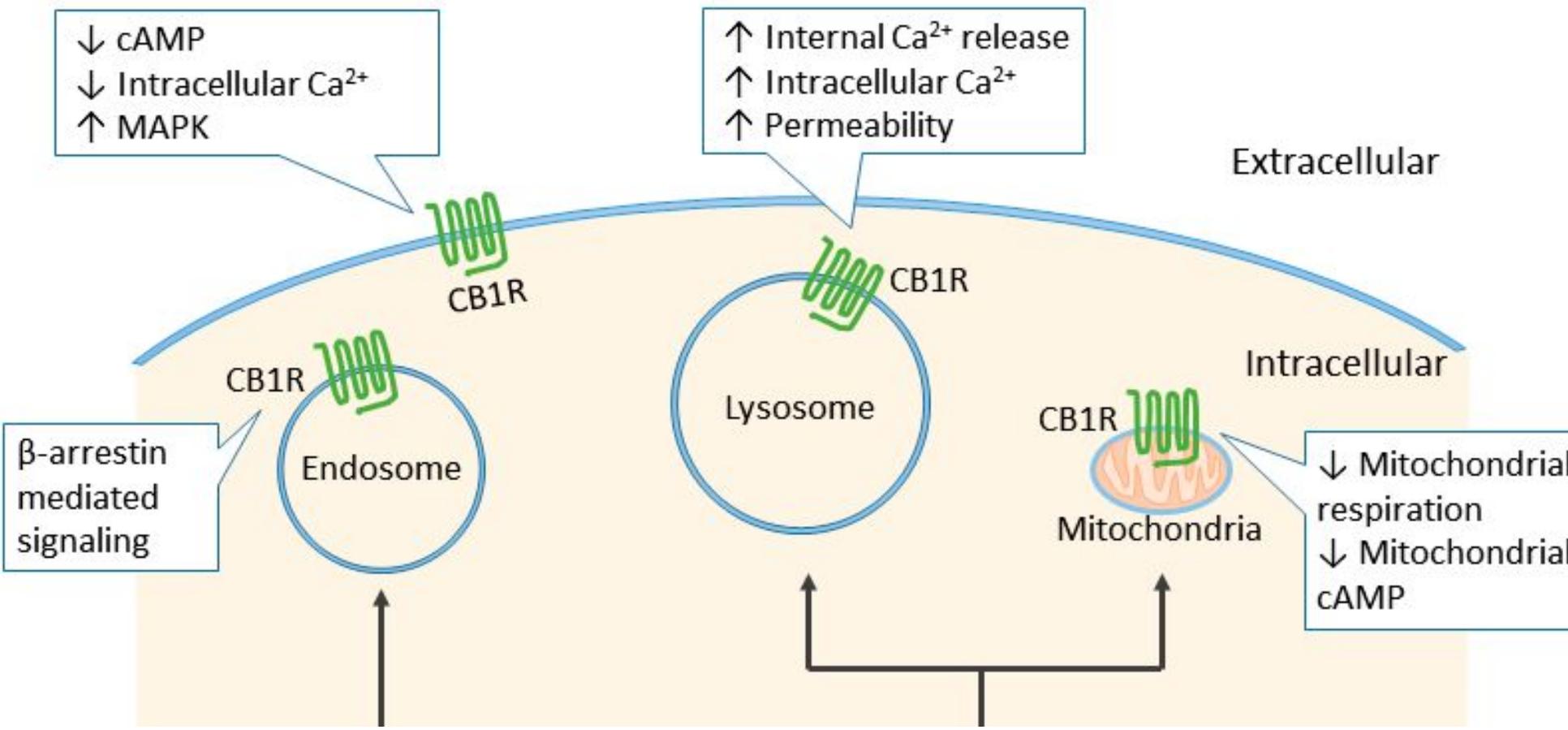


Binding affinity and selectivity of cannabinoid ligands [\[edit \]](#)

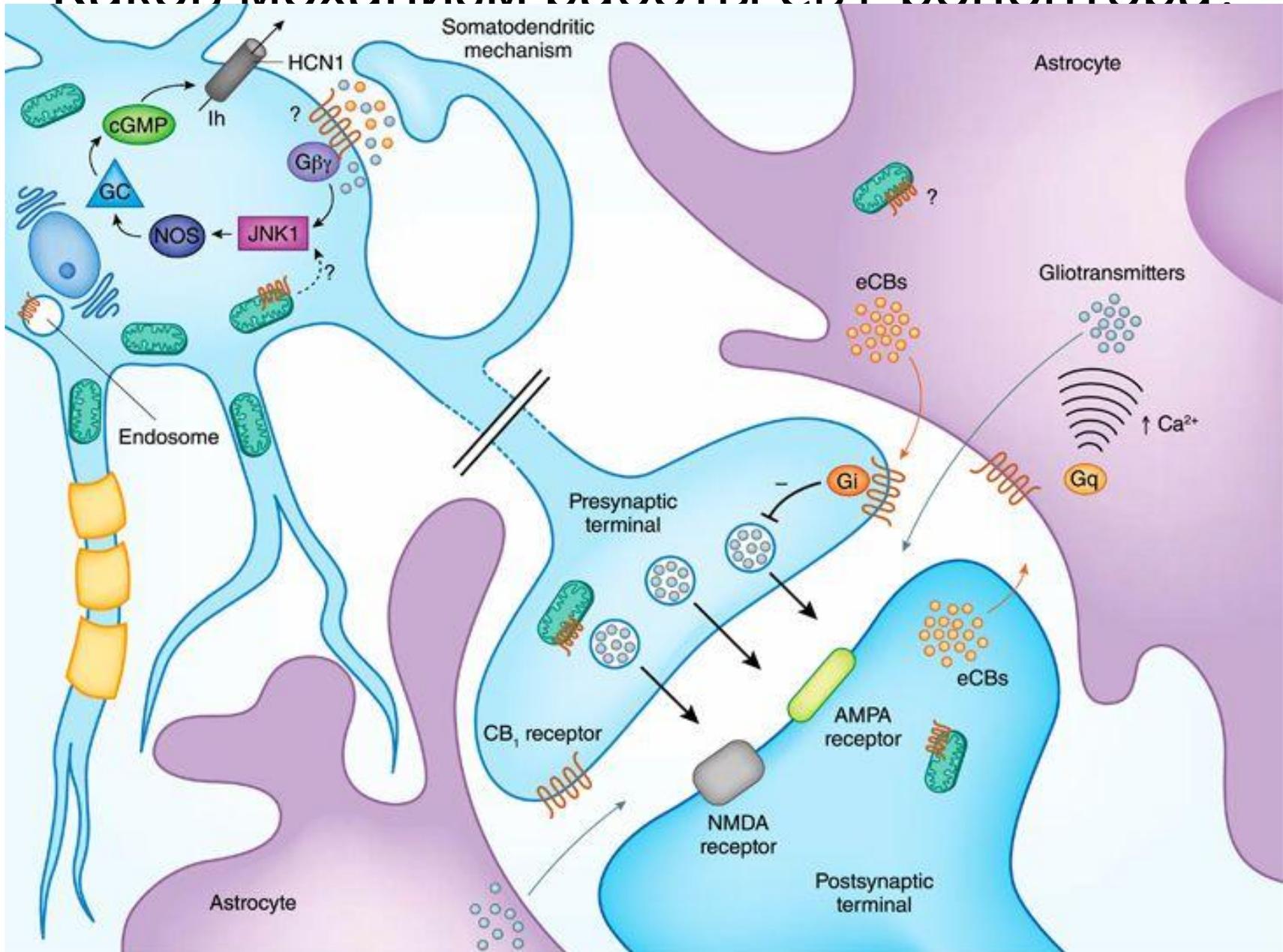
	CB ₁ affinity (K _i)	Efficacy towards CB ₁	CB ₂ affinity (K _i)	Efficacy towards CB ₂	Type
N-Arachidonoyl dopamine	?	Agonist	?	?	Endogenous
Anandamide	78nM	Partial agonist	370nM	?	Endogenous
2-Arachidonoyl glyceryl ether	21 nM	Full agonist	480nM	Full agonist	Endogenous
2-Arachidonoylglycerol	?	Full agonist	?	?	Endogenous
Δ-9-Tetrahydrocannabinol	10nM	Partial agonist	24nM	Partial agonist	Phytogenic
Yangonin	0.72 μM	?	> 10 μM	?	Phytogenic
EGCG	33.6μM	Agonist	>50μM	?	Phytogenic
UR-144	150nM	Full agonist	1.8nM	Full agonist	Synthetic
JWH-018	9.00 ± 5.00 nM	Full agonist	2.94 ± 2.65 nM	Full agonist	Synthetic
JWH-015	383nM	Agonist	13.8nM	Agonist	Synthetic
JWH-007	9.0nM	Agonist	2.94nM	Agonist	Synthetic
AM-2232	0.28nM	Agonist	1.48nM	Agonist	Synthetic
AM-1235	1.5nM	Agonist	20.4nM	Agonist	Synthetic
AM-1221	52.3nM	Agonist	0.28nM	Agonist	Synthetic

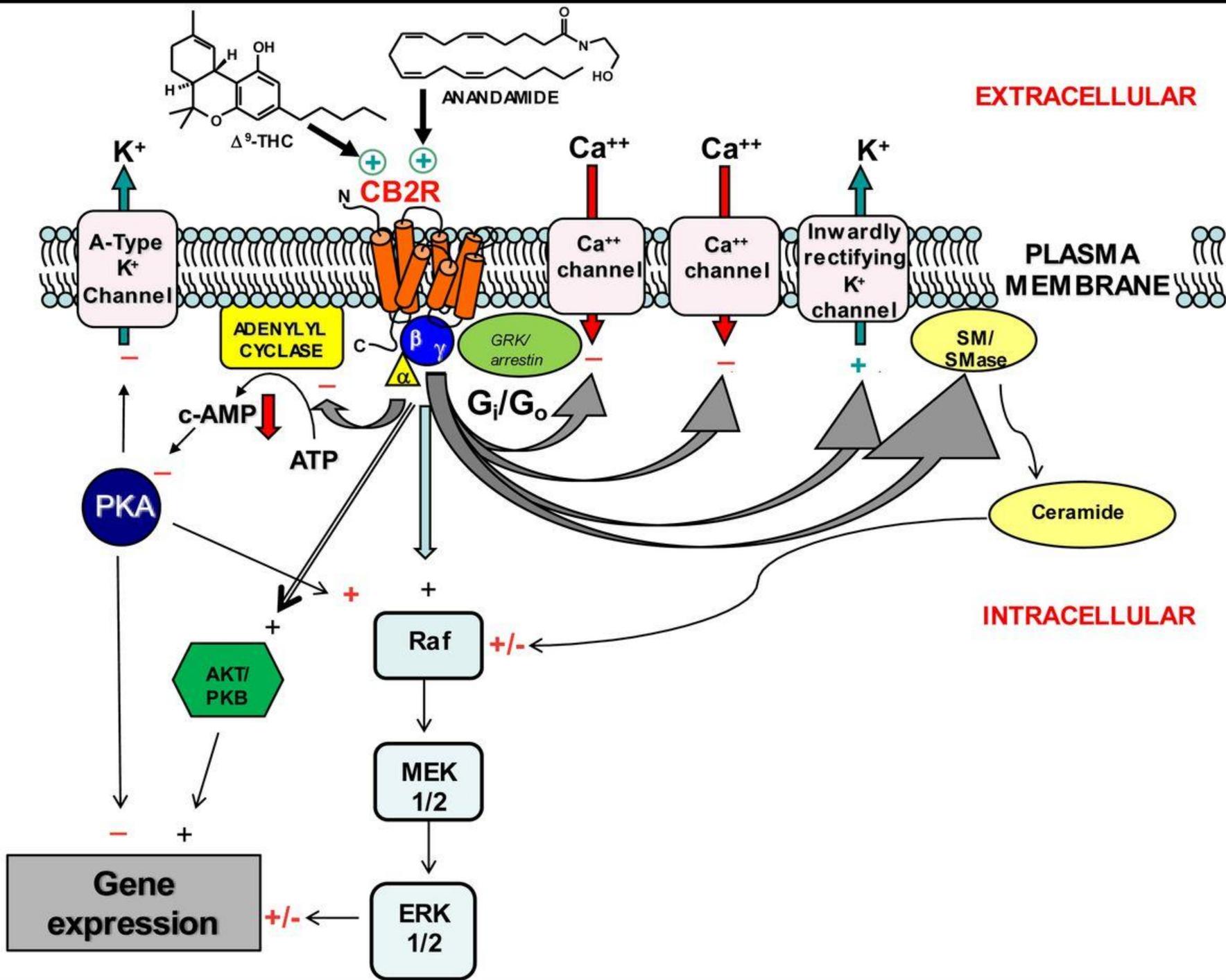
Cannabinoid receptor type 1 (CB₁)





Каков механизм работы CB1-рецептора?





СВ1:

- повышение возбудимости нейронов гиппокампа за счет закрытия калиевых каналов
- торможение выделения нейромедиаторов,
- антиноцицепцию/аналгезию,
- нарушения памяти,
- расстройства двигательных функций – гипокинезию и каталепсию,
- терморегуляции и
- замедление кишечной моторики.

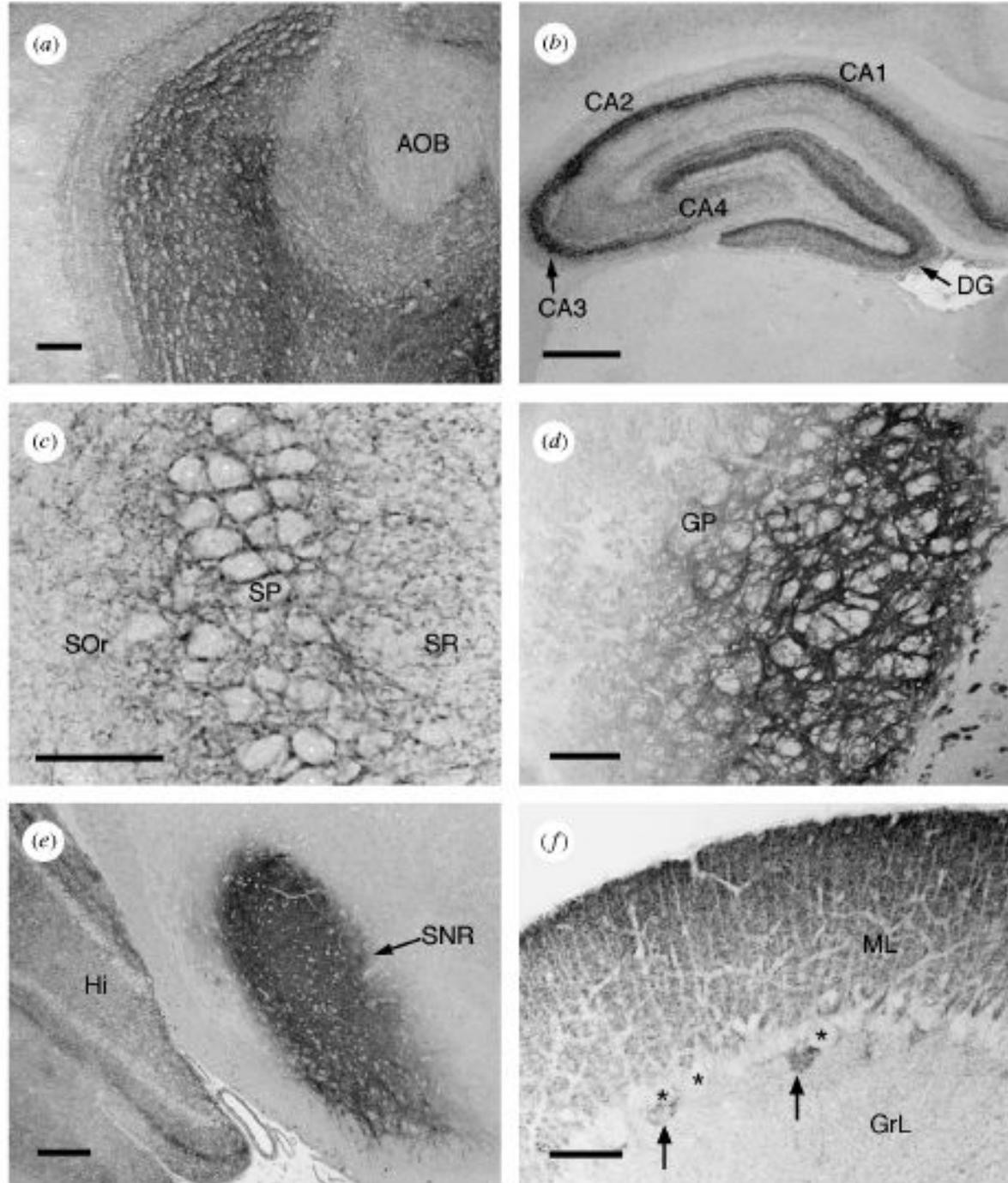


Figure 1. Immunocytochemical localization of the CB₁ cannabinoid receptor in rat brain. (a) Main olfactory bulb.

Гиппокампальная формация

- СВ1 плотно экспрессируются ГАМК-интернейронами и также ГЛУТАМАТергическими нейронами.
- Несмотря на снижение LTD и LTP, активность гиппокампа повышается
- СВ1 подавляют выделение ацетилхолина

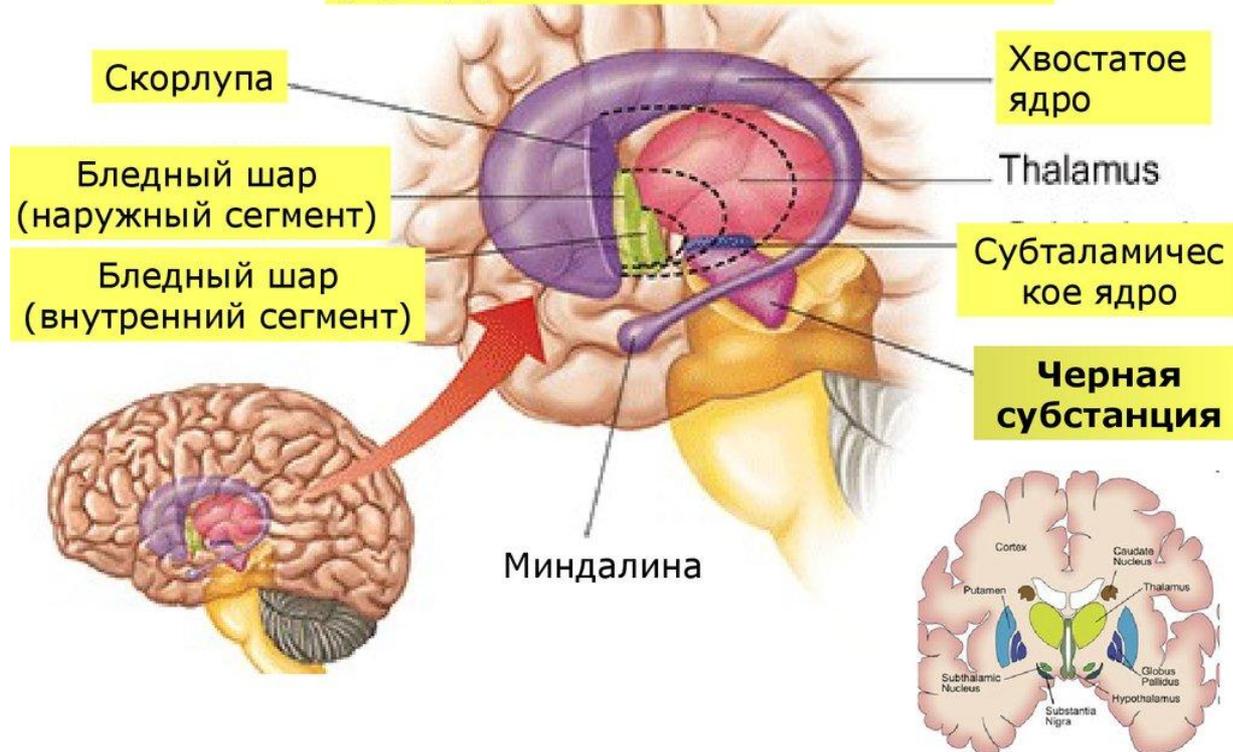


Базальные ганглии

- Тот же механизм, что и в гиппокампе:
«decreased excitation or reduced inhibition»
- Дозозависимый трехфазный характер влияния на нейроны (высокие и низкие концентрации каннабиноидов понижали локомоторную активность, а умеренные дозы – понижали)

БАЗАЛЬНЫЕ ЯДРА

Скорлупа + Хвостатое Ядро = Полосатое тело (Стриатум)

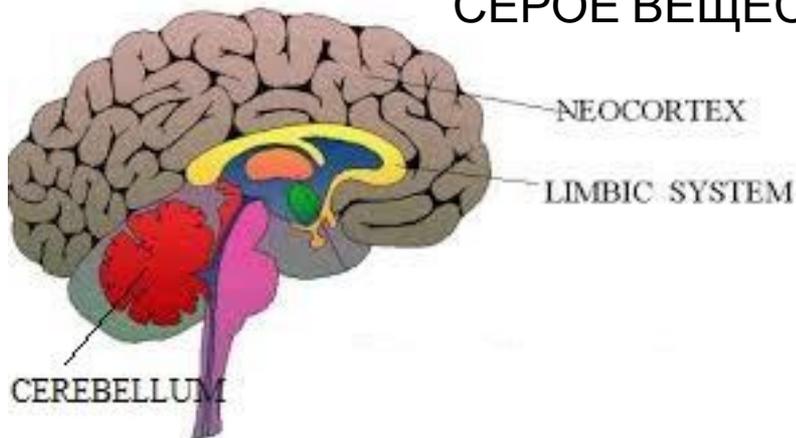


МОЗЖЕЧОК И НЕОКОРТЕКС

- АНАНДАМИД синтезируется клетками Пуркинье
- СВ1 особенно плотно расположены во II-III слоях и V-VI.

СПИННОЙ МОЗГ

- РЕЦЕПТОРЫ ЭКСПРЕССИРУЮТСЯ В КЛЕТКАХ 1 И 2 СЛОЯ ЗАДНЕГО РОГА
- В ДОРЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЯХ
- СИГНАЛ – В ОКОЛОВОДОПРОВОДНОЕ СЕРОЕ ВЕЩЕСТВО



Где еще расположены рецепторы СВ1?

- гипофиз
- щитовидная железа
- надпочечники
- жировая ткань
- мышцы
- клетки печени
- ЖКТ
- почки
- легкие

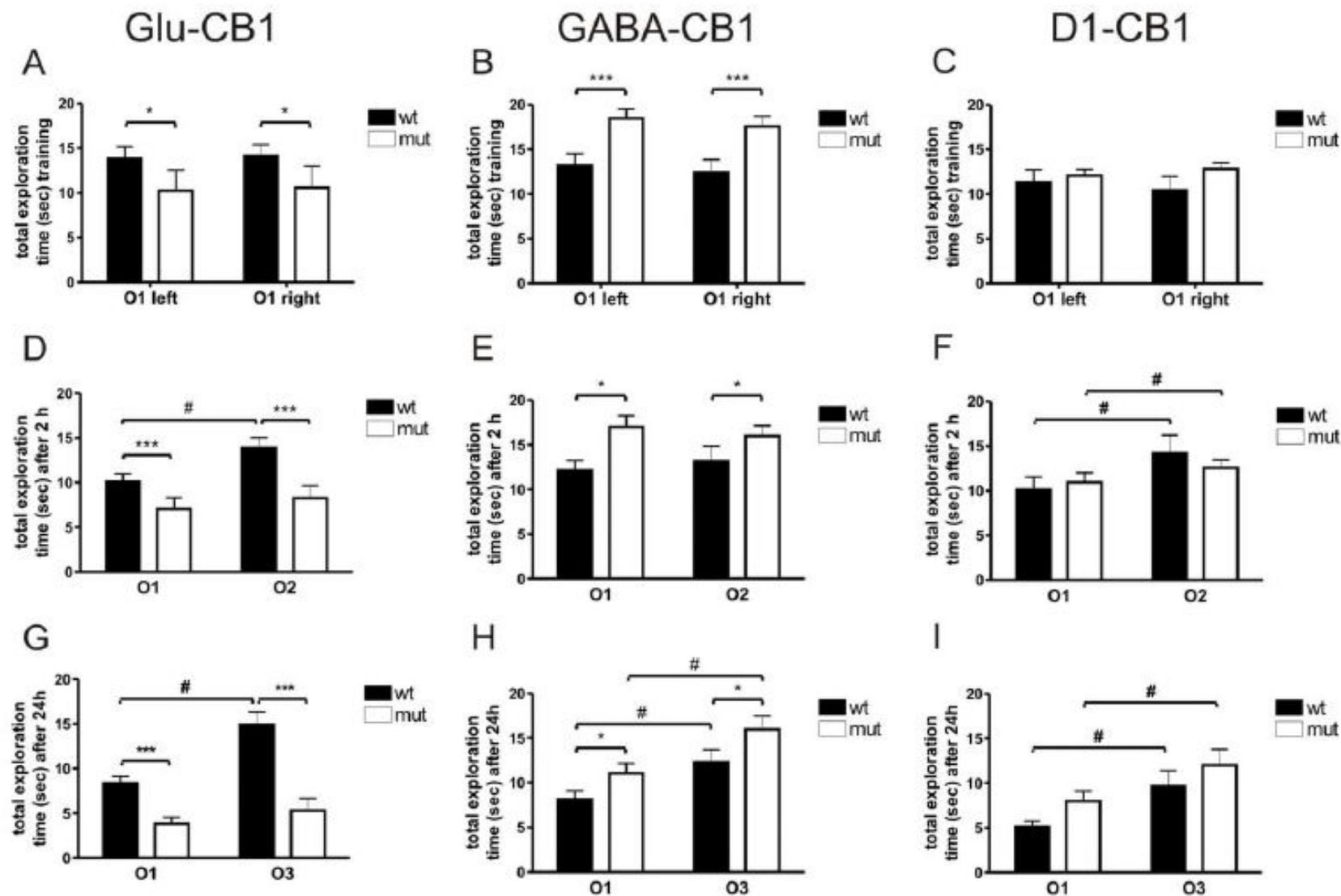
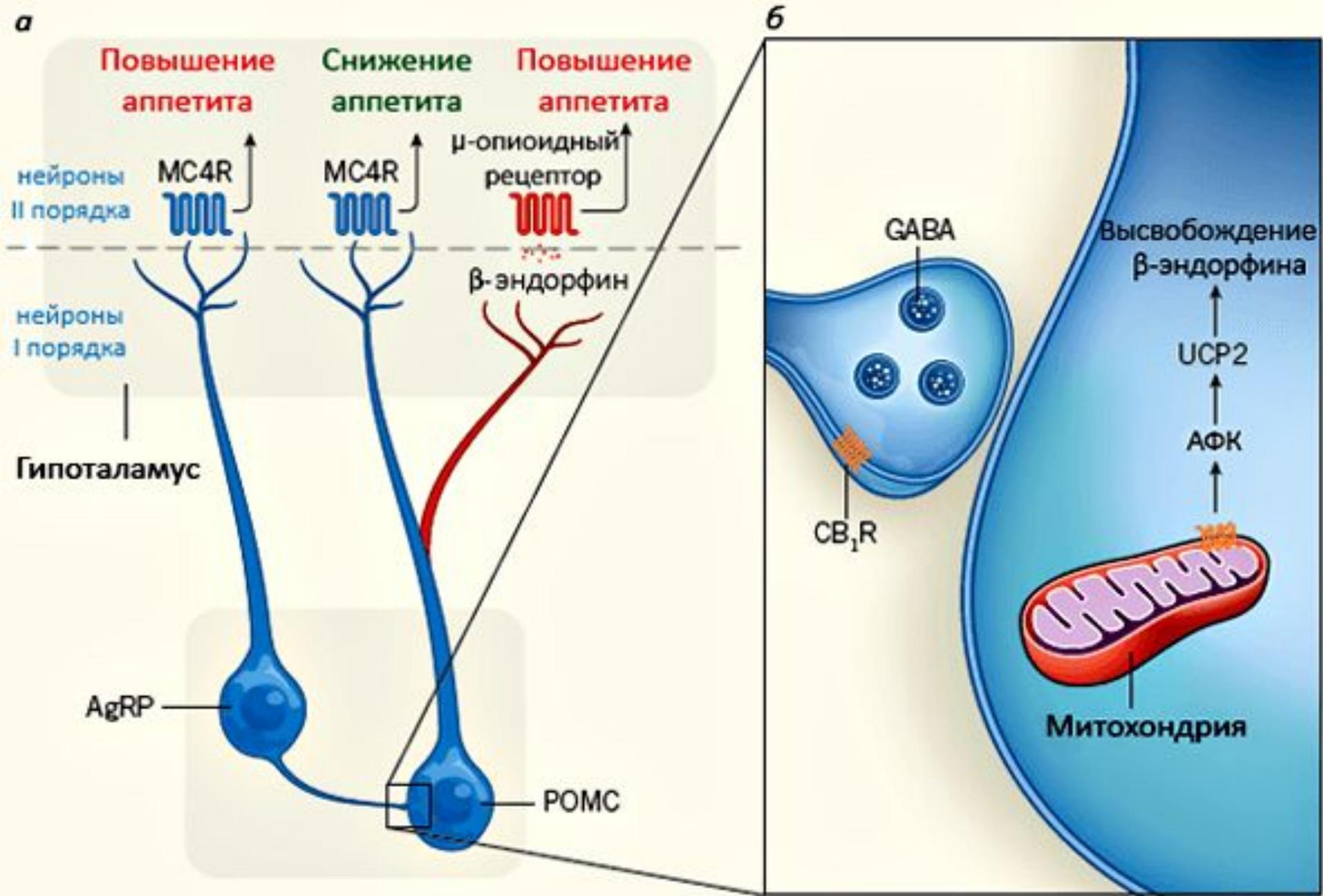
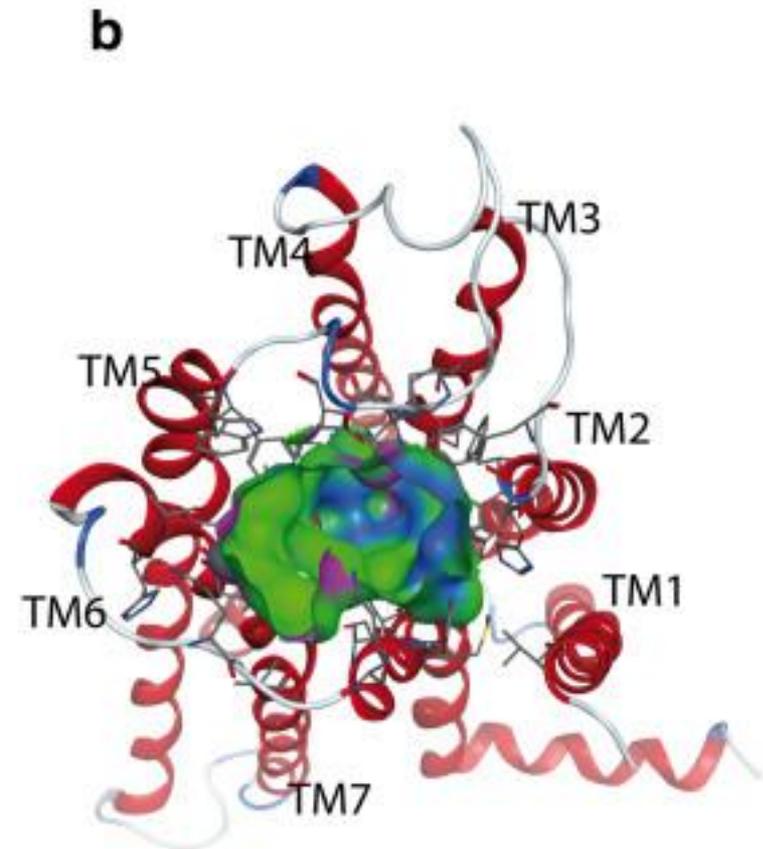
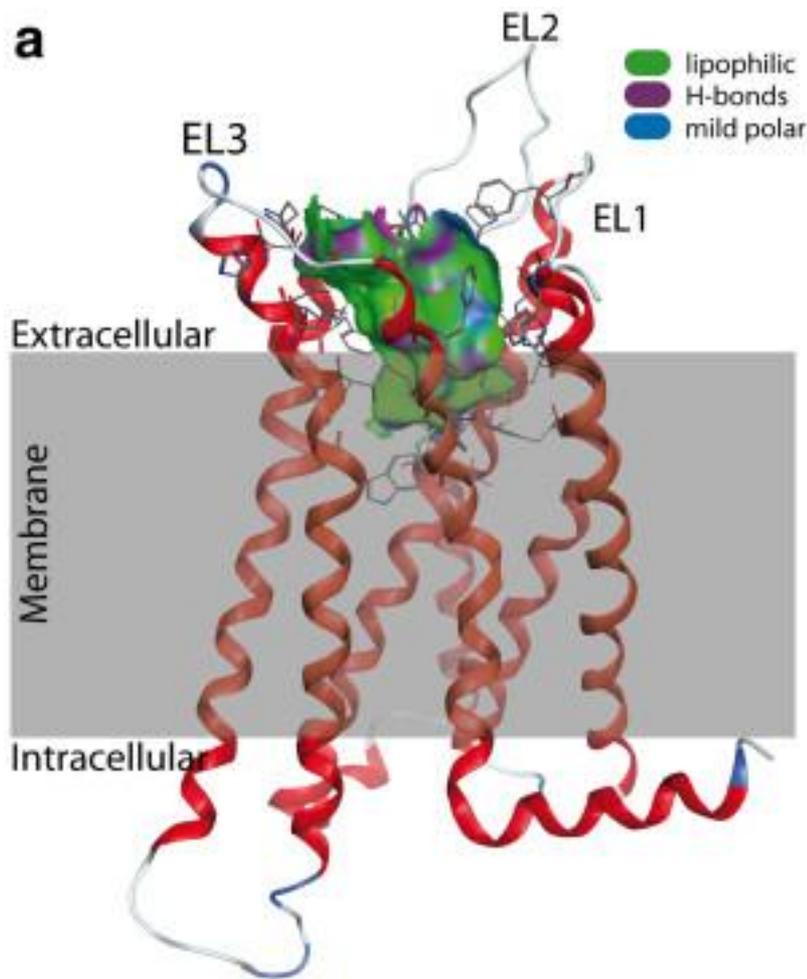


Figure 1. Inanimate exploration in the novel object recognition task. (A–C) Total time of exploration of two identical objects (O1, both on left and right side) during the training session for three conditional CB1 receptor mutant lines (Glu-CB1 [$n=23+13$], GABA-CB1 [$n=18+23$], D1-CB1 [$12+12$]) and their wild-type control littermates. (D–F) Total time of exploration of familiar object (O1) and novel object (O2 or O3) during the retention session after 2 h or 24 h (G–I). Glu-CB1^{-/-} mice displayed a reduced exploration, while GABA-CB1^{-/-} mice showed an increased exploration both in the training and retention session when compared to their wild-type littermate controls. No significant genotype differences were observed in the D1-CB1 mutant line. 2-way ANOVA (genotype differences) * $p<0.05$, *** $p<0.001$; t-test (discrimination index DI) # $p<0.05$. doi:10.1371/journal.pone.0026617.g001



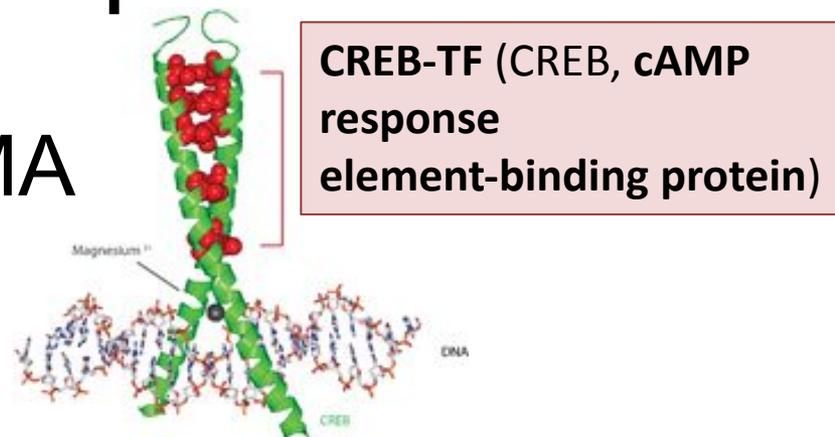
Cannabinoid receptor type 2 (CB₂)



ФУНКЦИЯ СВ2-РЕЦЕПТОРОВ

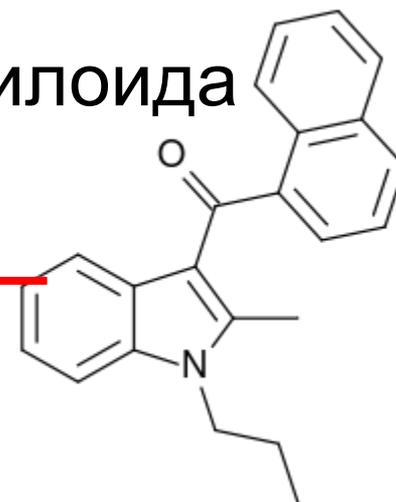
1) ИММУННАЯ СИСТЕМА

- индукция апоптоза
- иммунная супрессия
- стимуляция клеточной миграции В-лимфоцитов в маргинальную зону
- стимулирует удаление МКФ бета-амилоида



ИНГИБИРОВАНИЕ
T-cell signaling

ФОСФОРИЛОВАНИЕ
ТИРОЗИНКИНАЗЫ



JWH-015

В том числе, лечение
боли и воспаления

2) ЖКТ

- СВ2-рецепторы в ЖКТ – мишень для лечения воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)
- СВ2 подавляют предотвращает иммунную гиперактивность, вызываемую микробиотой

3) ПНС

- регуляция анальгезирующих эффектов в периферической нервной системе



CB₁

Suppresses

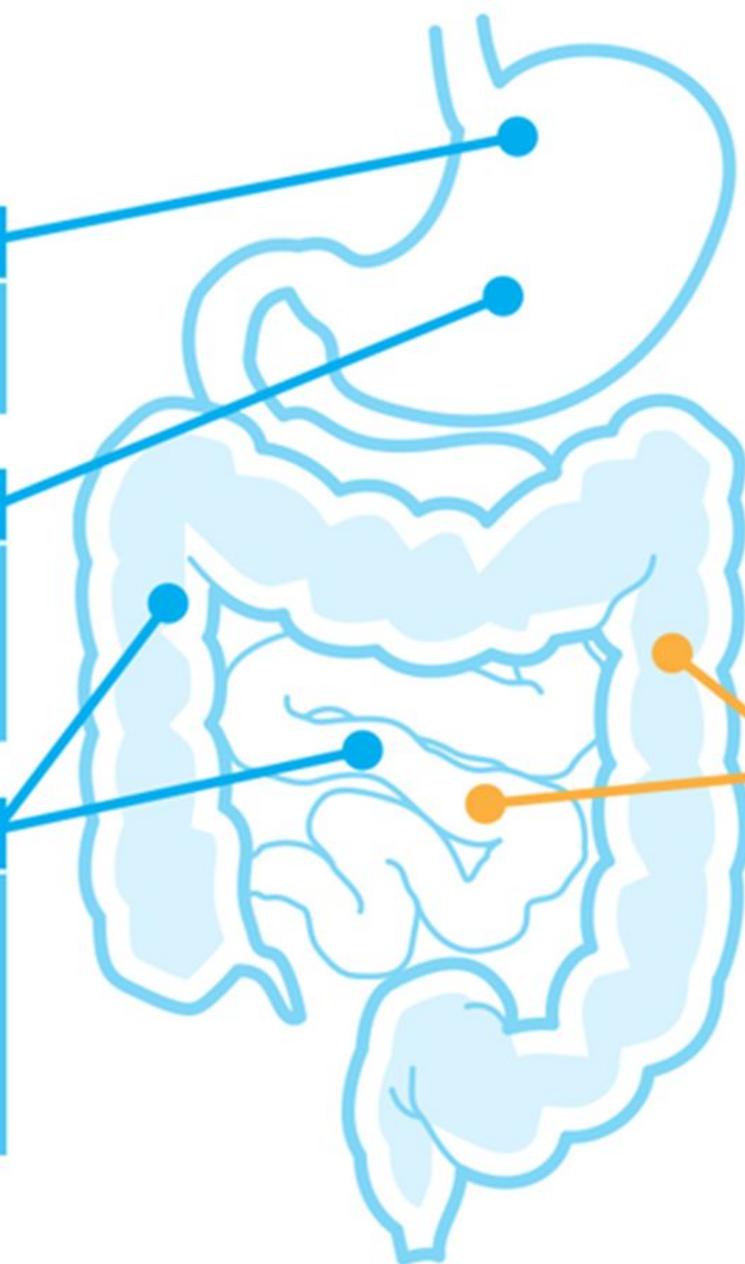
- Lower esophageal sphincter relaxation

Suppresses

- Gastric acid secretion
- Gastric damage
- Gastric emptying

Suppresses

- Intestinal motility
- Intestinal secretion
- Visceral pain
- Inflammation
- Growth of tumoral cells



CB₂

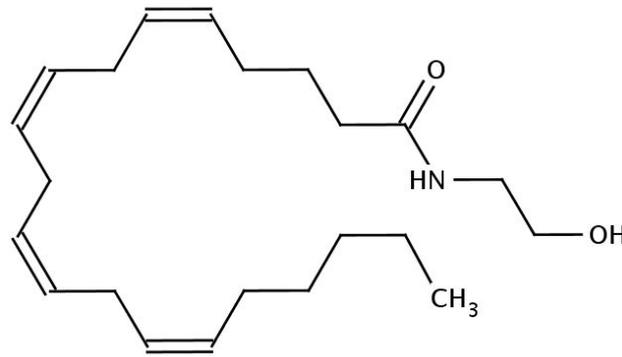
Suppresses

- Visceral pain
- Inflammation
- Intestinal motility in the inflamed gut

ЭФФЕКТЫ ЭНДОГЕННЫХ ЛИГАНДОВ

- КРАТКОВРЕМЕННЫЕ И
ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ
- «ПСИХИЧЕСКИЕ» И
«СОМАТИЧЕСКИЕ»
- «каннабиоидная тетрада»:
 - уменьшение двигательной активности
 - каталепсия
 - анальгезия
 - снижение температуры тела

Анандамид:



- способствует брадикардии (АД сначала повышается, а затем длительно снижается)
- ингибирующий/стимулирующий эффект анандамида на синаптическую передачу, регулируемую NMDA-рецепторами
- прямое ингибирующее влияние каннабиоидов на 5-HT₃-рецепторы
- предупреждает эксайтотоксичность, уменьшая феномен «долговременной потенциации»
- угнетение выделения медиаторов глутаматергических синапсов может быть основой его нейропротекторного действия

Какое же терапевтическое применение у **АГОНИСТОВ** СВ-РЕЦЕПТОРОВ?

- АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ свойства в поведенческих и электрофизиологических экспериментах на модели боли и воспаления при модуляции на первом этапе перцепции боли посредством периферического контролирующего механизма (избегая психотропный эффект)

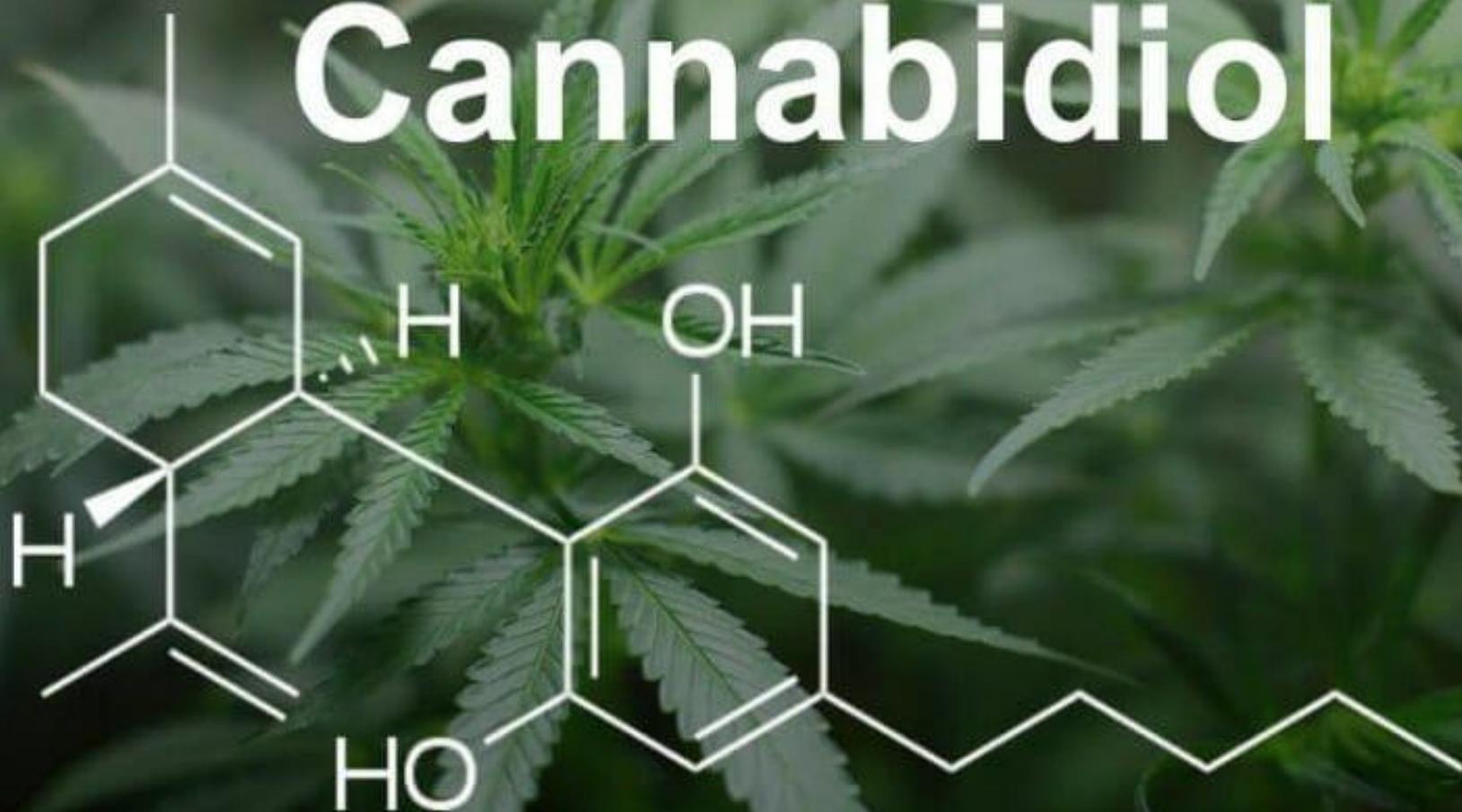


спинальные
способы
введения

интрацеребро-
вентрикулярное
введение

- 2) антагонисты CB-1 – в качестве **анорексигенных средств**, при лечении шизофрении, расстройствах когнитивных функций и памяти при нейродегенеративных заболеваниях
- 3) агонисты CB1 – **нейропротекторные свойства** (за счет угнетения высвобождения глутамата в ЦНС)
- 4) эффективность при нарушениях двигательной функции (**мышечная ригидность, тремор**)
- 5) **лечение глаукомы** (СТАРАЯ ШУТКА? НО ВЕДЬ ПРАВДА...)
- 6) агонисты CB2 - **противовоспалительное и иммунодепрессивное действие** (болеутоляющий эффект при воспалительных процессах в отсутствие побочных эффектов □ **ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**)
- 7) у агонистов CB-1- высокая **кардиоваскулярная активность**, способность модулировать активность вегетативной НС. Также каннабиоиды снижают активность АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ КАРДИОМИОЦИТОВ, УМЕНЬШАЯ СИНТЕЗ цАМФ, играющего важную роль в аритмогенезе.
- 8) Арахидонилэтаноламид **ингибирует потенциалзависимые Ca²⁺-каналы L-типа в гладких**

Cannabidiol



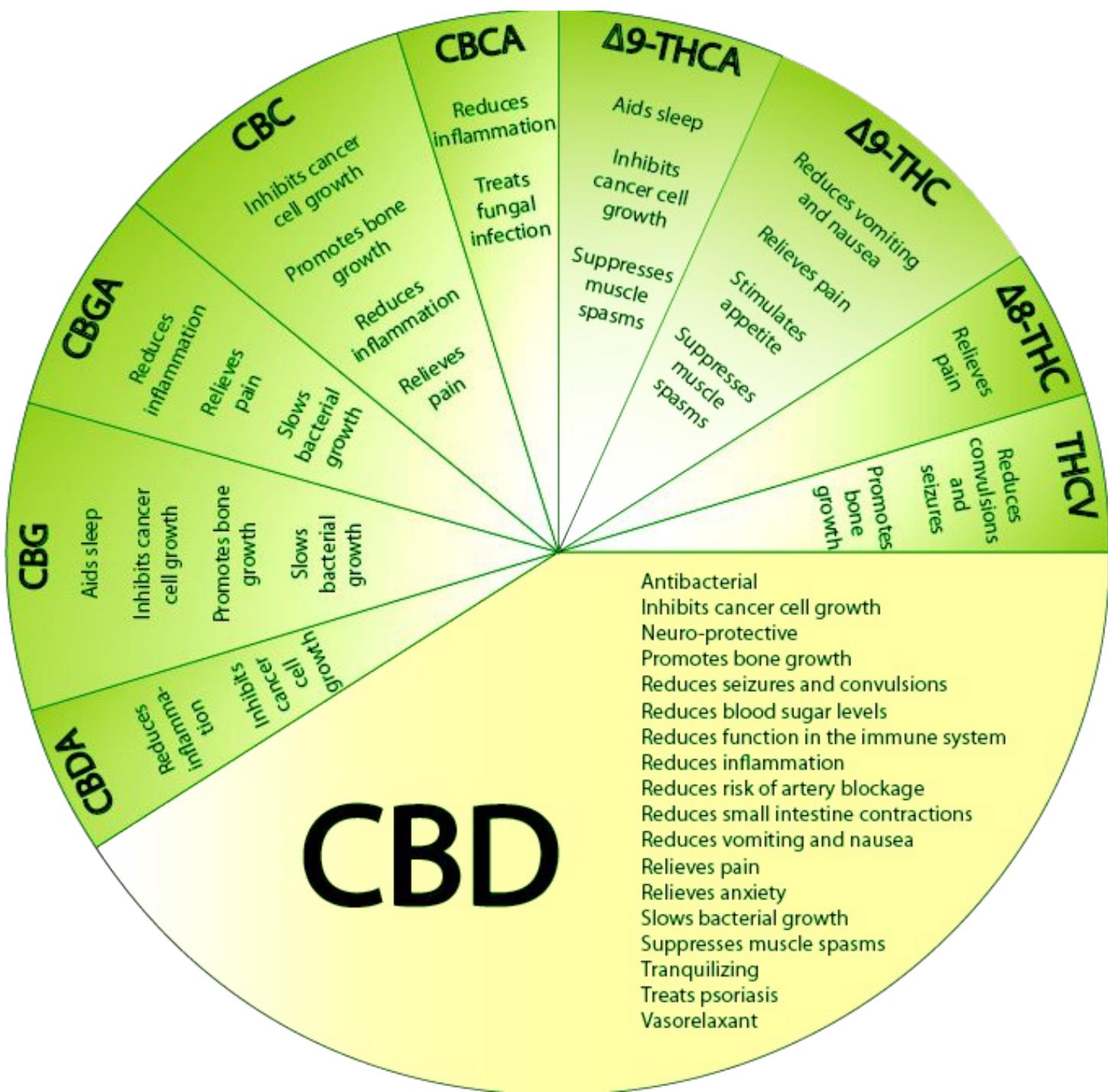


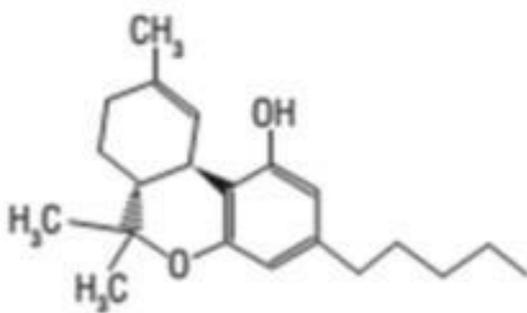
Table 1
Putative Receptor Targets of Cannabidiol [45].

Receptor	CBD activity
CB ₁	Noncompetitive antagonist
CB ₂	Inverse agonist
GPR55	Antagonist
PPAR- γ	Agonist
TRPM8	Antagonist
α_1, α_3 glycine	Agonist
5-HT _{1a}	Agonist
TRPV1, TRPV2 channels	Agonist
TRPA1	Antagonist

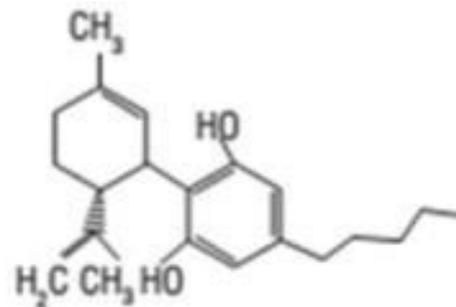
CB₁ – cannabinoid type 1 receptor; CB₂ – cannabinoid type 2 receptor; GPR55 – G protein-coupled receptor 55; PPAR- γ – nuclear peroxisome proliferator-activated receptor γ ; TRPM8 – transient receptor potential of the melastatin type 8; 5-HT_{1a} – serotonin receptor; TRPV1 – transient receptor potential of vanilloid type 1; TRPV2 – transient receptor potential of vanilloid type 2; TRPA1 – transient receptor potential of ankyrin type 1.

Древняя история: неактивный каннабиноид (1940-1960-е годы)

- Adams и коллеги выделяли каннабидиол из экстрактов каннабиса
- Точная структура выяснена только в 1963 году группой профессора Рафаэля Мечулама из Еврейского университета Иерусалима в Израиле



Δ9-THC

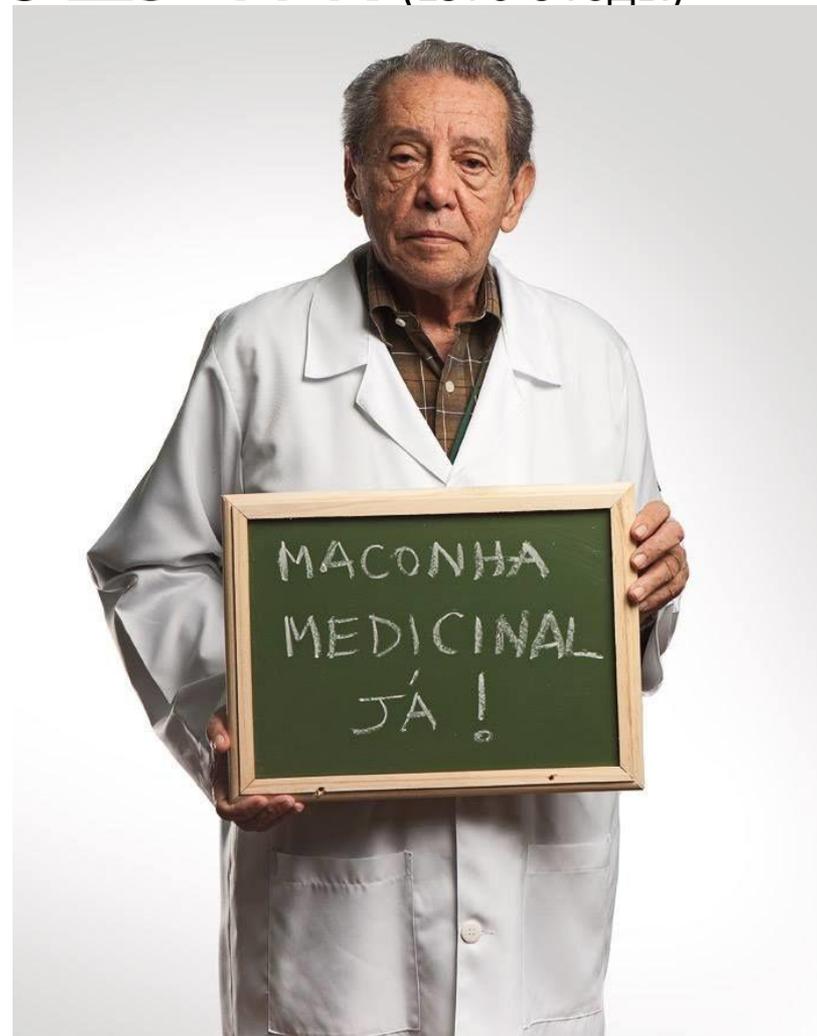


Cannabidiol

Средние века: неактивный каннабиноид, который

взаимодействует с $\Delta 9$ -ТГК (1970-е годы)

- к началу 1970-х считалось, что КБД – это неактивный каннабиноид
- повилась гипотеза - каннабиноиды в целом и КБД в частности, могут влиять на эффекты $\Delta 9$ -ТГК (Элисальдо Карлини)
- КБД одновременно блокировал и потенцировал эффекты $\Delta 9$ -ТГК в тестах на животных, в зависимости от отношения коэффициента и дозы двух каннабиноидов.



Sativex



Современная история: воздействие КБД на беспокойство, депрессию и психоз (1980- 1990-е годы)

Исследования анксиолитического действия

КБД не является простым антагонистом рецептора $\Delta 9$ -ТГК, а может вызывать физиологический антагонизм эффектов $\Delta 9$ -ТГК с его анксиолитическими и антипсихотическими свойствами.

- Zuardi и Karniol с коллегами обнаружили, что КБД (10 мг / кг) был способен ослаблять условные эмоциональные реакции у крыс,
- Silveira Filho и Tufik не смогли обнаружить каких-либо эффектов КБД (100 мг / кг) в тесте **Геллера-Сейфтера**
- Guimarães et al. разрешил противоречия с использованием теста **«приподнятый крестообразный лабиринт»** (elevated plus maze, или ЕРМ)

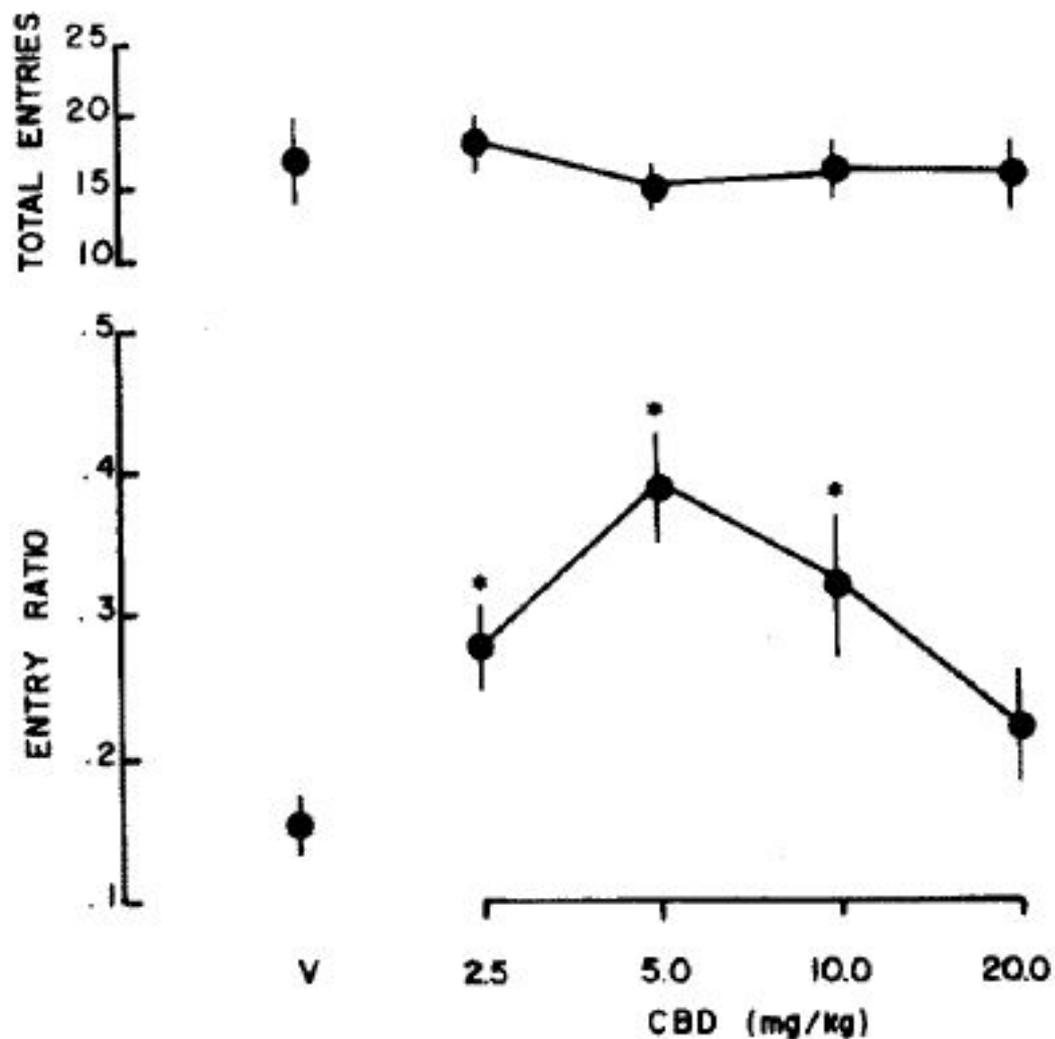


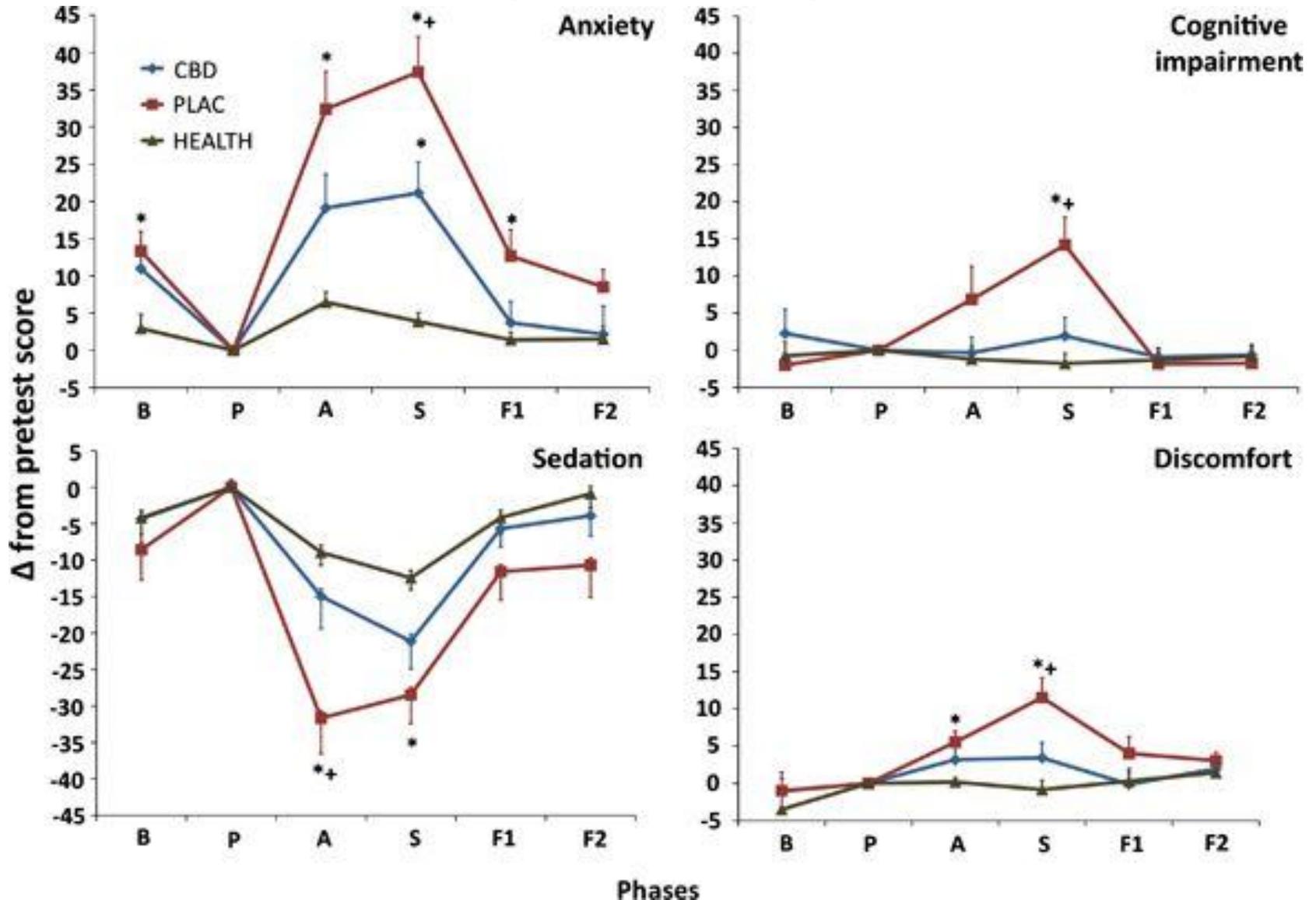
Fig. 1. Effect of cannabidiol (*CBD*) and vehicle (*V*) on entry ratio (open/total number of entries) and total entries. Points in figure represent means \pm SE of ten animals. The asterisks indicate a significant difference from vehicle (Duncan test, $P < 0.05$)

Было также обнаружено, что КБД обладает явным антистрессовым эффектом после единоразового или повторного введения, ослабляя поведенческие и вегетативные последствия острого стресса ограничения и анксиогенные эффекты хронического непредвиденного стресса (CUS). Эти эффекты могут быть связаны с антидепрессантоподобными эффектами КБД, наблюдаемыми при стрессе в тесте принудительного плавания, в моделях Вистар-Киото и модели бульбэктомии [10\)](#).

Фармакодинамика в мозге - медиальная префронтальная кора (mPFC), дорсальное околосредовое серое вещество (dPAG), опорное ядро краевой полоски (BNST), миндалина и гиппокамп.

- КБД индуцировал кратковременные анксиолитические эффекты при инъекции в dPAG и BNST. КБД также модифицировал поведение, напоминающее тревогу, в mPFC
- В тесте ЕРМ, картина оказалась более сложной, так как он вызывал противоположные эффекты при введении в предлимбические или инфралимбические области mPFC
- Что касается **гиппокампа**, хотя кратковременный эффект КБД на эту структуру до сих пор неизвестен, **повторное введение препарата предотвращало анксиогенный эффект** хронического стресса, способствуя нейрогенезу гиппокампа. Острый антистрессовый эффект КБД также включает BNST, тогда как его антидепрессивное действие может быть опосредовано гиппокампом и mPFC.

Потенциальный анксиолитический эффект CBD был впервые изучен у здоровых добровольцев с использованием теста имитационного публичного выступления (SPST)



АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КБД

- Zuardi и др. провели новаторское исследование и показали, что КБД уменьшает стереотипию (непроизвольное повторение слов, движений и т.п.), вызванную допаминергическими агонистами, что аналогично эффекту галоперидола
- КБД может иметь атипичный антипсихотический профиль
- КБД также способен снижать гиперлокомоцию и преимпульсное ингибирование (PPI), вызванное амфетамином у мышей и крыс.
- Исследования были распространены на животные глутаматергические модели шизофрении, которые показали, что КБД уменьшает гиперлокомоцию и ухудшение преимпульсного ингибирования (PPI), вызванное неконкурентными антагонистами глутаматного NMDA рецептора, кетаминем и МК801, соответственно
- препубертатное введение КБД ингибирует развитие гиперлокомоции, вызванное пренатальным приемом полиинозиновой: полицитидиловой кислоты,

- Пациентка с тяжелыми побочными эффектами от обычных антипсихотических препаратов принимала КБД в дозе до 1500 мг / день в течение 4 недель. Наблюдалось значительное снижение показателей симптомов по шкале психических расстройств Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Zuardi at al.)
- Позднее, три двойных слепых контролируемых клинических испытания, которые исследовали эффективность и переносимость КБД у пациентов с шизофренией, подтвердили предварительные результаты.
- Недавно было проведено двойное слепое исследование пациентов с шизофренией. Пациенты были рандомизированы на группы, получавшие, помимо антипсихотических препаратов, в течение 6 недель КБД (1000 мг / день , N = 43) или плацебо (N = 45). После лечения, группа КБД представила более низкие положительные психотические оценки. Наблюдалось

Современные дни: КБД в качестве соединения с широким спектром действия (2000-2010-е годы)

Антипаркинсонические, антиокислительные и нейропротективные действия

Был отобран 21 пациент с ПД, которых разделили на три группы, получавшие плацебо ($n = 7$), КБД (75 мг / день) ($n = 7$) и КБД в дозе 300 мг / день ($n = 7$). Участники оценивались на исходном уровне и после лечения в отношении моторных и общих симптомов (UPDRS), качества жизни и благополучия (PDQ-39) и нейропротекторных эффектов (уровни нейротрофического фактора головного мозга, BDNF и H1-MRS).

КБД, по-видимому, обладает антиоксидантными и нейропротекторными свойствами, поскольку он увеличивает уровни нейротрофического фактора мозга. Кроме того, КБД увеличил митохондриальный комплекс и активность креатинкиназы, изменил параметры окислительного стресса (образование TBARS и белковых карбонил) и предотвратил когнитивные нарушения.

- В другом исследовании, кратковременное и длительное введение КБД (10,0 мг / кг) позволило спасти память у крыс, предварительно обработанных железом.
- Совсем недавно было обнаружено, что КБД обращает железо-индуцированные эффекты, нормализуя DNM1L в гиппокампе, а также уровни синаптофизина и каспазы 3 у крыс

This is a pioneer study linking in vivo iron loading with changes in gene and protein expression that suggest alterations in mitochondrial dynamics and synaptic loss in the central nervous system. Altogether, our findings indicate that CBD should be considered as a potential molecule with memory-rescuing and neuroprotective properties to be used in the treatment of cognitive deficits observed in neurodegenerative disorders.

Нейропротекторное и нейропластичное действие

- В 2005 году Jiang и его коллеги отметили, что длительное применение синтетического каннабиноида (HU210) усиливает нейрогенез у крыс.
- Что касается КБД, Wolf и др. заметили, что после 6 недель диеты с высоким содержанием КБД, у мышей наблюдалось увеличение числа нейронов, положительных для аналога тимидина, бромдезоксимуридина (BrdU), в гиппокампе.
- Результаты других исследований показали, что, помимо усиления взрослого гиппокампального нейрогенеза, у мышей (при сохранении базовых состояний), КБД (вводимый внутривентрикулярно в течение 15 дней) предотвращал нейрогенные нарушения в генетической мышинной модели болезни Альцгеймера через механизм, зависимый от рецептора, активируемого пролифератором пероксисом γ (PPAR γ)

- Результаты показали, что у пациентов с хроническим стрессом КБД предотвращает индуцированный стрессом сниженный гиппокампальный нейрогенез и стресс-индуцированный ангиогенез.
- Demiraksa и коллеги предположили, что у лиц, принимающих каннабис постоянно, наблюдаются более высокие уровни ТГК и более низкие концентрации КБД, что было связано с уменьшением уровня серого вещества в гиппокампе и снижением познавательной способности, тогда как более высокие уровни КБД в потребляемых образцах каннабиса предотвращали нейротоксические эффекты ТГК

- КБД также обладает антиоксидантной активностью
- В крысиных кортикальных нейронах, КБД предотвращал NMDA-опосредованную нейротоксичность и окислительное повреждение через независимый от каннабиноидного рецептора механизм
- КБД уменьшает повреждение нейронов, вызванное осаждением β -амилоидного белка; и ослабляет истощение уровней тирозингидроксилазы, ГАМК и дофамина путем модуляции экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы и уменьшения продуцирования ROS-генерирующих оксидаз NADPH

Антиэпилептическое действие

- В недавнем совместном исследовании на животных было обнаружено, что КБД оказывает защитные эффекты не только на контроль судорог, но также и на гибель нейронов в модели мезиальной височной эпилепсии, вызванной внутригиппокампальным пилокарпином.
- В последнее время, в открытых и двойных слепых контролируемых клинических испытаниях исследуется эффективность, безопасность и переносимость КБД у детей и подростков с устойчивой к лечению эпилепсией

June 25, 2018

The U.S. Food and Drug Administration today approved Epidiolex (cannabidiol) [CBD] oral solution for the treatment of seizures associated with two rare and severe forms of epilepsy, Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome, in patients two years of age and older. This is the first FDA-approved drug that contains a purified drug substance derived from marijuana. It is also the first FDA approval of a drug for the treatment of patients with Dravet syndrome.

Table 3. Cannabidiol (Epidiolex), Quick Facts.

- FDA-approved indications: treatment of seizures in patients aged ≥ 2 years of age with Dravet syndrome or Lennox-Gastaut syndrome
- DEA Schedule: V
- Dosage form: 100 mg/mL oral solution (strawberry flavored)
- Dosing: initial 2.5 mg/kg twice daily (5 mg/kg/d), titrated at weekly intervals to minimum effective dose or 10 mg/kg twice daily (20 mg/kg/d)
- Dosage adjustment needed in hepatic impairment
- Do not abruptly discontinue
- Administration: administer consistently with or without food
- Primary drug-drug interactions: clobazam, valproates, CYP3A4 and CYP2C19 inducers and inhibitors, CNS depressants
- Common adverse events: somnolence, diarrhea, decreased appetite, elevated hepatic transaminases
- Monitoring: AST/ALT and total bilirubin at baseline and 1, 3, and 6 months after initiation and 1 month following dosing changes and/or addition of medications affecting liver function
- Product distribution: available via limited distribution (ie, specialty pharmacy)
- Manufacturer's estimated annual list price: US\$32,500³⁴

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CNS, central nervous system; DEA, US Drug Enforcement Administration; FDA, US Food and Drug Administration.



Экспериментальное и клиническое использование КБД, соединения, которое не вызывает типичных субъективных эффектов марихуаны, в отличие от Δ^9 -ТГК, четко продемонстрировало анксиолитические, противосудорожные и антипсихотические свойства КБД, помимо