



А. Ю. Молчанова

ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА:

физиология,
патофизиология,
терапевтический
потенциал



НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
Институт физиологии

А. Ю. Молчанова

**ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ
СИСТЕМА:
физиология,
патофизиология,
терапевтический
потенциал**

*Под редакцией
профессора В. С. Улащика*

Минск
«Беларуская навука»
2015

Молчанова, А. Ю. Эндоканнабиноидная система: физиология, патофизиология, терапевтический потенциал / А. Ю. Молчанова; под ред. В. С. Улащика. – Минск : Беларуская навука, 2015. – 211 с. – ISBN 978-985-08-1849-2.

В монографии рассмотрены физиологические эффекты фито-, синтетических и эндогенных каннабиноидов. Приводятся сведения о специфических каннабиноидных рецепторах, их эндогенных лигандах, ферментах синтеза и деградации. Обобщены результаты экспериментальных исследований (включая данные, полученные автором) о роли эндоканнабиноидной системы как в поддержании гомеостаза организма, так и в развитии патологических состояний (воспалительные процессы, болевые синдромы, аутоиммунные реакции). Уделено внимание биологическому действию N-ацилэтаноломинов, обладающих каннабимиметическим действием. Обсуждены перспективы клинического применения препаратов на основе каннабиноидов и каннабимиметиков.

Предназначена для научных работников, аспирантов, преподавателей вузов медицинской и биологической направленности, врачей, фармакологов.

Табл.2. Ил.21. Библиогр.: 727 назв.

Р е ц е н з е н т ы:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси

В. А. Кульчицкий,

доктор биологических наук, профессор, академик НАН Беларуси

В. Н. Решетников

ПРЕДИСЛОВИЕ

Последнее десятилетие явилось свидетелем стремительного накопления новой информации по каннабиноидам. Движущей силой интенсивного их изучения была многообещающая перспектива их клинического использования для лечения и профилактики ряда распространенных заболеваний. Сравнительно недавно открытая эндоканнабиноидная система вначале стала предметом фундаментальных исследований нейрохимиков, нейрофармакологов, биохимиков, физиологов и иммунологов, а затем и представителей многих клинических специальностей (наркологов, невропатологов, гастроэнтерологов, кардиологов и др.). И это не случайно. Уже первые исследования показали, что являясь активной нейромедиаторной системой, она принимает участие в регуляции не только различных физиологических функций, но и играет важную патогенетическую роль в дизрегуляционной патологии. Каннабиноиды модулируют нейротрансмиссию и синаптическую пластичность в различных отделах мозга, межклеточную сигнализацию, когнитивные функции мозга, регулируют выброс нейромедиаторов, цитокинов и других физиологически активных веществ. Эндоканнабиноидная система, как полагают, причастна к патогенезу таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, множественный склероз, болезнь Гентингтона, энцефалопатия, эпилепсия, болезнь Паркинсона и др.

Интерес к всестороннему изучению этой системы со стороны медиков повысился тогда, когда было доказано противоречивое, анальгезирующее, иммунодепрессивное, анорексигенное и противоопухолевое действие эндоканнабиноидов, что явилось обоснованием возможности широкого использования агонистов и антагонистов каннабиноидных рецепторов в каче-

стве эффективных лекарственных средств. И сегодня мы видим практическое воплощение этих предположений.

Обширный круг медико-биологических эффектов каннабиноидов, недостаточная их изученность и противоречивость ряда данных и взглядов продолжают стимулировать проведение исследований в этой заманчивой области.

В Беларуси работы по данной проблеме активно проводятся в Институте физиологии НАН Беларуси, в основном в лаборатории модуляции функций организма, руководителем которой является автор представленной книги. Под руководством А. Ю. Молчановой сотрудники лаборатории изучили участие эндоканнабиноидной системы в регуляции температурного гомеостаза, механизмах действия физических факторов электромагнитной природы, подавлении побочных эффектов химиотерапии и др. Эти сведения расширяют представления о биологической роли эндоканнабиноидной системы, что потребовало их монографического обобщения.

В связи с этим уместно подчеркнуть, что несмотря на обилие частных работ по данной увлекательной проблеме, монографий в этой области издано немного: F. Grotenhermen, E. Russo «Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential» (2002); The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside (ed. E. Russo. F. Grotenhermen, 2013); «Cannabinoids and the Brain» (ed. A. Kofalvi, 2002) и др.

К сожалению, эти исследования, проведенные лучшими специалистами, касаются лишь отдельных сторон обсуждаемой проблемы. Поэтому сегодня остро ощущается отсутствие книги, в которой эндоканнабиноидная система рассматривалась бы всесторонне. На наш взгляд, этой задаче во многом отвечает монография А. Ю. Молчановой «Эндоканнабиноидная система: физиология, патофизиология, терапевтический потенциал», являющаяся первым русскоязычным изданием по проблеме. Актуальность ее определяется как биологической, так и практической (медицинской) значимостью.

В небольшой по объему книге суммированы и хорошо изложены обширные данные литературы, а также приведены результаты исследований автора с сотрудниками по эндоканнабиноид-

ной системе. В ней в сжатой форме представлены общие сведения об эндоканнабиноидах, каннабиноидных рецепторах и их лигандах. Приведены исчерпывающие сведения по терапевтическому потенциалу каннабиноидов при различных патологических состояниях, рассмотрено участие эндоканнабиноидов в развитии типовых патологических процессов. Намечены пути развития исследований по рассматриваемой проблеме. Приведенный список литературы позволит заинтересованному читателю расширить знания в этой и смежных областях. На наш взгляд, основная цель автора, состоящая в том, чтобы привлечь биологов и медиков к исследованию и практическому использованию каннабиноидов, вполне достигнута.

Достоинствами книги являются краткость изложения при использовании огромного числа источников, ясность представления оригинальных данных, широта охвата проблемы, обозначение спорных и нерешенных вопросов, хороший литературный стиль и др. Представляя книгу, нельзя не сказать о том, что не все вопросы, поднятые в ней, получили исчерпывающее освещение. Это вполне объяснимо: сегодня в данной проблеме больше дискуссионных вопросов, чем окончательно установленных истин. Этим она и привлекательна для различных специалистов, порождает все новые и новые публикации и сулит будущие открытия, важные для биологии и медицины.

И научный редактор и автор отлично осознают относительную завершенность проделанной работы. Учитывая это, хотелось бы вспомнить слова древних летописцев: «Еже аз писах и недописах или переписах – не кляни Бога для, а возьми да поправь!»

Книга, без сомнения, не только с большой пользой будет прочитана широким кругом читателей, интересующихся фундаментальными биологическими проблемами, но и должна стимулировать новые исследования в этом направлении. Она предназначена в первую очередь для тех, кто стремится не к простому созерцанию и поглощению знаний, а к пониманию субстратов и механизмов удивительного и чрезвычайно богатого мира жизненных явлений, в которых существенная роль принадлежит эндоканнабиноидной системе организма.

Профессор В. С. Улащик

ВВЕДЕНИЕ

Растения семейства коноплевых (*Cannabaceae*) одними из первых были использованы для лечения, как свидетельствуют древние документы, «возраст» которых исчисляется тысячами лет. Тем не менее то, что *Cannabaceae* являются источником более 65 уникальных биологически активных соединений, было обнаружено намного позже. Сначала из красного масляного экстракта каннабиса был выделен каннабинол – это случилось в конце XIX века [6]. Другой фитоканнабиноид – каннабидиол был получен в 1940 г. в США Р. Адамсом и коллегами [6]. Основной психоактивный компонент марихуаны Δ^9 -тетрагидроканнабинол (ТГК) был изолирован из посевной конопли в 1964 г. и затем, в 1965 г., синтезирован *de novo* в лаборатории R. Mechoulam в Израиле [4]. Однако, несмотря на это, изучение физиологических эффектов каннабиноидов еще на протяжении нескольких десятилетий считалось несколько странным и бесперспективным направлением исследований. Ситуация в корне изменилась в 1988 году, когда группа ученых под руководством Allyn Howlett впервые предоставила экспериментальное свидетельство существования специфического взаимодействующего с ТГК рецептора в мозге [1]. Вскоре после этого были клонированы два каннабиноидных рецептора – один в мозге, а другой – на периферии. Поскольку существование в мозге млекопитающих рецептора, взаимодействующего лишь с несколькими субстанциями растительного происхождения, казалось маловероятным, ряд исследовательских групп нацелил свою работу на поиск их эндогенных лигандов. И небезрезультатно – в 1992 г. первый эндоген-

ный каннабиноид (эндоканнабиноид) был изолирован из мозга свиньи и идентифицирован как арахидоноилэтаноламин или анандамид (в переводе с санскрита «внутреннее блаженство») [2]. Другой основной эндоканнабиноид 2-арахидноилглицерол (2-AG) был выделен тремя годами позже [3]. Сегодня список эндогенных лигандов CB1 гораздо шире, но анандамид (AEA) и 2-AG остаются наиболее изученными. Их идентификация дала толчок потоку исследований в этой области по всему миру.

Эндоканнабиноиды, ферменты их синтеза и деградации, и специфические каннабиноидные рецепторы объединяют в «эндоканнабиноидную систему», которая играет важную роль в поддержании гомеостаза организма. Кроме того, она вовлечена в модуляцию ряда патофизиологических процессов, что делает перспективным использование различных ее компонентов в экспериментальной и клинической медицине. Следует отметить, что официальная медицина уже использует такие терапевтические эффекты каннабиноидов (пока только растительного происхождения или синтезированных), как подавление тошноты и рвоты у пациентов, получающих курс химиотерапии, уменьшение анорексии и кахексии у больных с ВИЧ, а также ослабление спастичности и нейропатических болей при атеросклерозе [5].

Цель настоящей монографии – ознакомить исследователей и клиницистов с эндоканнабиноидной системой млекопитающих и ее ролью в физиологии и патологии организма, используя для этого не только многочисленные данные литературы, но и результаты собственных с сотрудниками исследований.

Книга рассчитана на научных работников, аспирантов, преподавателей ВУЗов медицинской и биологической направленности, врачей, ветеринаров, фармакологов.

Считаю своим приятным долгом поблагодарить своих коллег и единомышленников, сотрудников лаборатории модуляции функций организма (как в настоящем, так и в прошлом) Мелик-Касумова Тиграна Бегларовича, Жаворонок Ирину Петровну, Иванову Елену Владимировну, Павлють Татьяну Олеговну, Морозову Ирину Леонидовну, Таргонскую Елену Ивановну, Горбунову Наталью Борисовну, Зильбермана Романа Дмитриевича

и Антипову Ольгу Александровну, результаты совместной работы с которыми (наряду с данными других исследовательских коллективов) приведены в монографии.

Особую признательность выражаю профессору Михаилу Александровичу Киселю и сотрудникам возглавляемой им лаборатории химии липидов Института биоорганической химии, с которыми мы плодотворно сотрудничаем на протяжении уже нескольких лет.

В 2003 году автор проходила стажировку в лаборатории системного воспаления (Systemic Inflammation Laboratory (Fever lab), Trauma Research, St Joseph's Hospital and Medical Center) в г. Финикс, США, где впервые приняла участие в исследованиях физиологических эффектов каннабиноидов. Поэтому отдельно хотелось бы поблагодарить заведующего названной выше лаборатории Андрея Александровича Романовского за неоценимый опыт и профессора Владимира Всеволодовича Солтанова (научного руководителя диссертационной работы) за помощь и поддержку продолжения этой тематики в Институте физиологии.

И конечно, огромная благодарность моему учителю и многолетнему соавтору – академику Владимиру Сергеевичу Улащичу, без которого этой книги не было бы.

Автор далека от мысли о том, что настоящая книга представляет оптимальный вариант сжатого изложения обширных знаний по каннабиноидам и не содержит неточностей или даже погрешностей. Мы будем признательны всем, кто выскажет критические или конструктивные замечания в наш адрес.

КАННАБИНОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ ЛИГАНДЫ

Cannabis – это растение семейства коноплевых, включающего такие виды, как конопля полезная, или посевная (*Cannabis sativa*), конопля индийская (*Cannabis indica*), конопля сорная (*Cannabis ruderalis*). История использования этих растений в быту (изготовление веревок, бумаги, одежды), в религиозных обрядах, для изготовления наркотического сырья, а также в медицинских целях насчитывает несколько тысячелетий. В древнем Китае и Индии лекари рекомендовали *Cannabis* при малярии, диарее, ревматических болях и для анестезии. О применении конопли для облегчения состояния больных упоминается в клинописных документах Ассирийского царства и древних текстах Междуречья [4]. Это растение было в арсенале знаменитых врачей древности Галена, Плиния и Авиценны. В эпоху Средневековья каннабис занимал прочное место в культуре Ближнего Востока – от применения в качестве лекарства до возбуждения религиозного экстаза у ассасинов [1]. Благодаря медицинским трактатам Авиценны и Ибн-Аль Бадри сведения о терапевтических свойствах конопли доходили и до европейских врачей, однако в Средние века в Европе это растение не нашло широкого употребления в качестве лекарственного средства. Активное применение этого растения в традиционной европейской медицине началось в середине XIX столетия [2, 27]. Толчком послужили научные труды «Об изготовлении индийской конопли, или ганджи» (1839 г.) ирландского врача Уильяма Шоннеси и «Гашиш и изменения сознания: психологические этюды» (1845) французского психиатра Жака Жозефа Моро (1804–1884).

Работы Моро и Шоннеси получили значительный резонанс среди медицинской общественности, выразившийся более чем в сотне исследований лечебных эффектов каннабиса. В 1854 году каннабис был внесен в фармакопею США, после чего американский рынок наводнили препараты на его основе. Список показаний для применения препаратов каннабиса включал 58 наименований нозологических форм. Однако уже в 1928 году использование подобных препаратов было запрещено вследствие ратификации Женевской конвенции от 1925 г. из-за их нестабильности и непредсказуемости вызываемых ими побочных эффектов. Снижение интереса к медицинскому использованию каннабиса также было обусловлено появлением ингаляционных анестетиков, а также альтернативных лекарственных средств, например, нестероидных противовоспалительных препаратов, обладающих более четкой фармакодинамикой и лучшей воспроизводимостью терапевтических эффектов.

Основной психоактивный компонент *Cannabis sativa* – тетрагидроканнабинол ($C_{21}H_{30}O_2$) – был впервые изолирован в 1964 году израильскими учеными Yechiel Gaoni и Raphael Mechoulam [27]. Его структурная формула представлена на рис. 1.

К настоящему моменту из листьев, стеблей, семян, цветков и смолы этого растения выделено еще 65 активных соединений, известных теперь как каннабиноиды (или фитоканнабиноиды) [2, 27, 150]. Биологическое действие ТГК и других каннабиноидов характеризуется тетрадой эффектов: гипотермия, гипоактивность,

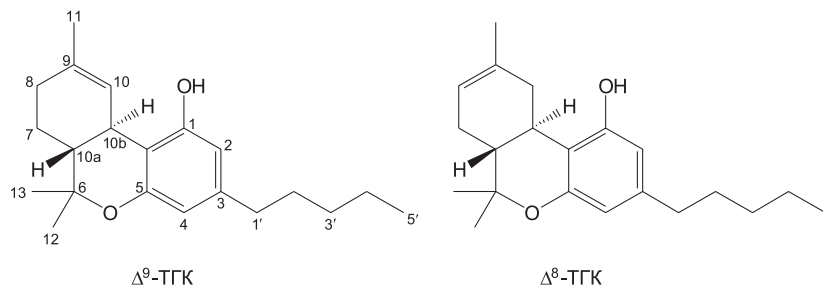


Рис. 1. Структурная формула Δ^9 -тетрагидроканнабинола и Δ^8 -тетрагидроканнабинола

анальгезия и катаlepsия [114]. Экстракция тетрагидроканнабинола, а также обнаружение спустя несколько десятилетий его эндогенных аналогов и клеточных мишеней – специфических рецепторов, заново открыли перспективу потенциального использования каннабиноидов в терапии тех или иных патологических состояний и послужили толчком для огромного числа экспериментальных и клинических исследований.

1.1. Специфические рецепторы

В 1988 году – спустя 24 года после выделения ТГК – был обнаружен орфанный рецептор SKR6, который опосредовал фармакологические эффекты этого соединения. Двумя годами позже (в 1990 году) было проведено его молекулярное клонирование, и теперь он известен как специфический каннабиноидный рецептор 1 типа – CB1 [128]. Обнаружение и клонирование второго из специфических каннабиноидных рецепторов – CB2 – не заставило себя долго ждать: он был идентифицирован в 1993 г. [143]. Оба типа CB-рецепторов (CBR) относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белком [11, 97, 143].

CB1-рецепторы (CB1R) с высокой плотностью экспрессируются в центральной нервной системе (ЦНС) взрослых млекопитающих, при этом их плотность выше в ГАМК-ергических интернейронах по сравнению с глутамат-ергическими нейронами [122, 142, 179]. Распределение рецепторов этого типа в ЦНС четко коррелирует с физиологическими эффектами каннабиноидов – влиянием на память и когнитивные функции, модуляцией контроля моторных функций, антиноцицептивным действием (табл. 1). CB1R сопряжены с Gi/o – белками и модулируют активность некоторых ионных каналов и вторичных мессенджеров. Так, активация CB1-рецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы, блокированию кальциевых каналов и повышению активности калиевых [20, 21]. Индукция экспрессии митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и регулятора транскрипции белка 1, индуцируемого фактором роста нервов (Krox-24), является еще одним внутриклеточным каскадом, запускаемым при

взаимодействии СВ1-рецепторов и их лигандов [20, 21]. Кроме того, в активном состоянии СВ1-рецепторы способны изменять продукцию монооксида азота [188], влиять на мембранные натриевые токи и стимулировать Na^+/H^+ обменник [20, 153]. Эти рецепторы опосредуют супрессию высвобождения таких нейромедиаторов, как глутамат, аспартат, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), допамин, ацетилхолин, холецистокинин, норадреналин и др. [86, 153]. Именно благодаря такой способности СВ1R, присутствующие на пресинаптической мембране, модулируют синаптическую передачу, опосредуя как психотропное действие, так и ряд протекторных эффектов эндо- и экзогенных каннабиноидов [37, 74, 118, 176]. Кроме того, СВ1-рецепторы экспрессируются в глиальных клетках [179] и клетках некоторых периферических тканей и органов, включая щитовидную железу, надпочечники, сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, репродуктивные органы, селезенку и симпатические ганглии, пресинаптические нервные терминалы [57, 91, 152]. СВ1R обнаружены также и на Т-лимфоцитах. Хотя в базальном состоянии уровень их экспрессии на лимфоцитах невысок, некоторые стимулы (например, фито- или эндоканнабиноиды, липополисахарид кишечной палочки и т. д.) значительно увеличивают их количество в мембранах указанных иммунных клеток [19, 100]. Этим в значительной мере определяется участие СВ1R в иммунных процессах.

СВ2-рецепторы (СВ2R) экспрессируются в основном иммунными клетками (здесь их обнаруживается гораздо больше, чем СВ1R), в частности, тучными клетками, полиморфноядерными нейтрофилами, моноцитами, В-лимфоцитами и Т-киллерами, дендритными клетками [143, 57, 126, 127]. Долгое время считалось, что СВ2R отсутствуют в ЦНС, но затем были получены доказательства экспрессии этих рецепторов в клетках микроглии и дорсальных рогов спинного мозга при некоторых патологических состояниях, например, при воспалении или ишемии [39, 169]. Однако позже СВ2R были обнаружены также в астроцитах, микроцитах и прогениторных олигодендроглиальных клетках здорового мозга [169, 170]. Подобно СВ1-рецепторам

в активированном состоянии CB2-рецепторы также ингибируют аденилатциклазу [36, 55], однако они не изменяют функционального состояния кальциевых каналов [50]. Роль CB2-рецепторов еще до конца не выяснена, тем не менее установлено, что их активация приводит к альтерациям выделения иммунными клетками ряда провоспалительных медиаторов (таких как IL-1 β , IL-6, TNF), хемокинов и монооксида азота [10, 88, 100]. В то же время активация CB2-рецепторов сопровождается высвобождением противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) [30, 58]. Присутствие CB2R на дендритных клетках, возможно, свидетельствует о модуляции эндоканнабиноидами презентации антигенов [127].

Несколько групп исследователей вывели генетические линии мышей, у которых отсутствуют CB1 или CB2 рецепторы [110, 187]. Для этих животных характерна гиперреактивность в ряде поведенческих и физиологических тестов, значительно более высокая смертность, однако продукция цитокинов иммунными клетками у них еще не изучена [187].

Следует упомянуть о существовании полиморфизма генов, кодирующих CB1- и CB2-рецепторы, что предположительно вносит лепту в патогенез некоторых заболеваний. Полиморфизм генов CB1R (CNR1) ассоциируют с такими патологиями, как шизофрения и болезнь Паркинсона, а CB2R (CNR2) – с остеопорозом в период постменопаузы [73, 145].

1.2. Агонисты каннабиноидных рецепторов

В то время, когда был клонирован CB1-рецептор, было известно лишь несколько психотропных каннабиноидов, которые подразделялись на «классические» и «неклассические» [150, 151]. К первым относили производные дибензопирана: психоактивный компонент марихуаны Δ^9 -тетрагидроканнабиол (ТГК) и его синтетический (и более потентный) аналог HU-210 (аббревиатура «HU» связана с названием университета – Hebrew University, г. Иерусалим) [147], ко вторым – разработанные фирмой «Pfizer» синтетические каннабиноиды CP 55,940 и CP 55,244, являющиеся

соответственно би- и трициклическими аналогами ТГК, у которых отсутствует пирановое кольцо (рис. 2) [147]. Позже появились каннабиноиды, относящиеся к другим «классам» – аминоалкилиндолы (как, например, R-(+)-WIN 55,212) [154] и эйкозаноиды (как R-(+)метанандамид), прототипами последних являются эндогенные лиганды арахидоноилэтаноламин (АЕА) и 2-арахидоноил глицерол (2-AG) (рис. 2) [3]. Значительная часть новых синтетических каннабиноидов относится к аминоалкилиндолам и эйкозаноидам. Все перечисленные вещества являются агонистами как CB1-, так и CB2-рецепторов.

Селективные агонисты каждого из двух подтипов специфических каннабиноидных рецепторов также разработаны и доступны для исследователей. Таковыми для CB1-рецепторов являются эйкозаноиды АСЕА (арахидонил-2'-хлорэтиламид) и АСПА (арахидонилциклопропиламид), созданные на основе АЕА (рис. 3). К селективными агонистам CB2-рецепторов относятся неклассический каннабиноид HU-308 [71, 76], классический каннабиноид JWH-133 [83], аминоалкилиндолы AM1241 [13] и GW-405,833 (который также называют L-768,242) (рис. 3)[181].

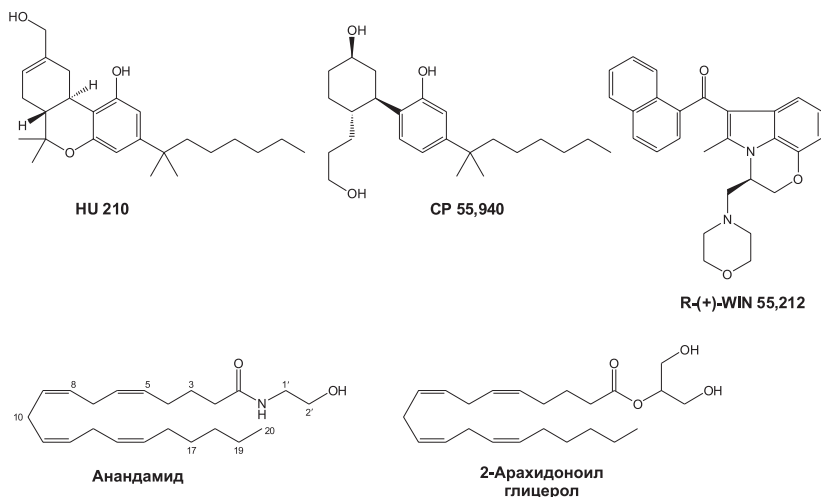


Рис. 2. Структурные формулы некоторых синтетических и эндогенных лигандов каннабиноидных рецепторов

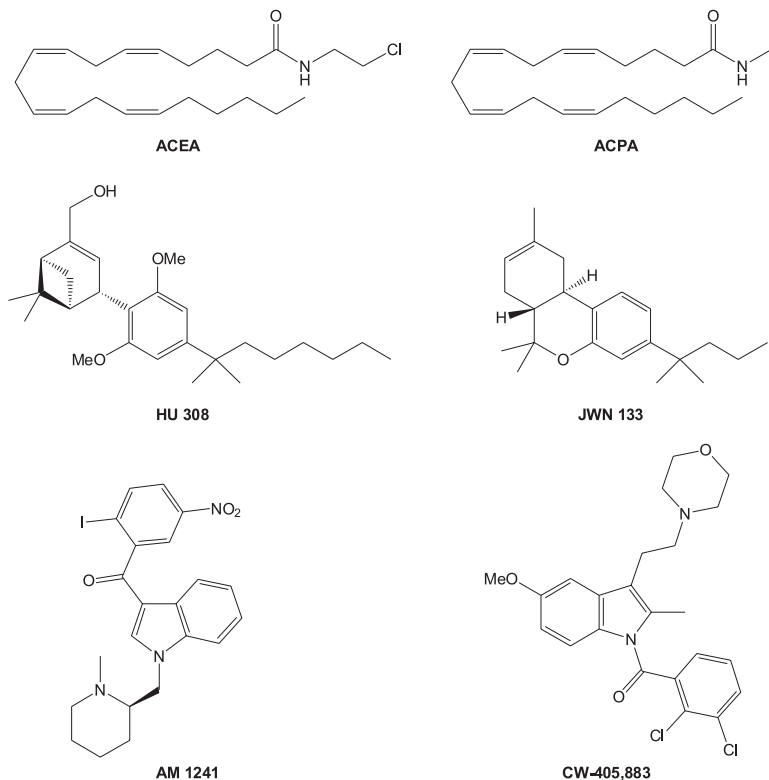


Рис. 3. Структурные формулы селективных агонистов каннабиноидных рецепторов

Поиск новых синтетических субстанций, обладающих каннабимиметическими эффектами, продолжается и до сих пор. Серия JWN (англ. *John W. Huffman*) синтезируется американским химиком Джоном Хаффманом в университете Клемсон в период с 1995 года по настоящее время. Профессор молекулярной фармакологии Массачусетского университета Самнер Берштейн с группой исследователей создали синтетический агонист каннабиноидных рецепторов, получивший название АjА (*ajulemic acid*) или СТ-3 [24, 25]. СТ-3 является аналогом ТГК, но при этом не оказывающий действия на психику [183]. На основе

высокоочищенного СТ-3 разработан препарат ResunabTM, который проходит вторую фазу клинических испытаний и предназначен для терапии редких воспалительных заболеваний, таких как системная склеродермия и кистозный фиброз [24]. Относительно недавно в компании «Baye» разработали лиганд BAY 38–7271 [154]. Созданный химиком Вейном Кинни (Wayne E. Kenney) BAY 38–7271 (KN 38–7271) является полным агонистом СВ1 и СВ-рецепторов и обладает анальгетическими и нейропротекторными свойствами [130]. Фармацевтическая компания «Key Neurotek Pharmaceuticals» получила лицензию на разработку лекарственного средства на основе этой субстанции и уже перешла ко второй фазе клинических испытаний.

1.3. Антагонисты каннабиноидных рецепторов

Открытие каннабиноидных рецепторов дало толчок к разработке их селективных антагонистов. Первый из них (и до сих пор наиболее широко применяемый в исследованиях) – SR141716A или римонабант, – разработан в лабораториях компании «Sanofi» (Франция), и является высокопотентным селективным лигандом СВ1-рецепторов. Он отменяет эффекты синтетических, фито- и эндоканнабиноидов, медиаторов СВ1-рецепторами как *in vitro*, так и *in vivo* [158]. Действуя сам по себе на рецепторы, римонабант оказывает физиологические эффекты, противоположные по направленности таковым, индуцируемым агонистами, на основании чего его считают «обратным» агонистом каннабиноидных рецепторов первого типа [149, 150]. Другим селективным антагонистом СВ1-рецепторов является LY-320,135. Афинность этого антагониста к упомянутым рецепторам меньше, чем у SR141716A. Кроме того, он способен взаимодействовать с серотониновыми и мускариновыми рецепторами [151]. Помимо римонабанта и LY-320,135 ряд исследователей применяет также AM251 и AM281. Они являются структурными аналогами римонабанта и в три и восемь раз соответственно менее потентны в связывании с СВ1-рецепторами, чем SR141716A (рис. 4) [59].

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Предисловие	5
Введение	8
Глава 1. Каннабиноидные рецепторы и их лиганды	11
1.1. Специфические рецепторы	13
1.2. Агонисты каннабиноидных рецепторов	17
1.3. Антагонисты каннабиноидных рецепторов	20
1.4. Эндогенные лиганды. Ферменты их синтеза и деградации	22
1.5. Каннабиноиды как модуляторы нервной передачи	31
1.6. Методология исследований	33
1.7. Выводы	34
Глава 2. Каннабиноиды и боль	36
2.1. Модели боли	40
2.2. Антиноцицептивное действие каннабиноидов и опосредующие его структуры	41
2.3. Роль СВ2-рецепторов в реализации антиноцицептивного действия каннабиноидов	49
2.4. Анальгетические эффекты эндоканнабиноидов, не зависящие от СВ-рецепторов	53
2.5. Ингибиторы обратного захвата и гидролиза АЕА	59
2.6. Синергизм антиноцицептивных эффектов эндоканнабиноидов и опиоидов	61
2.7. Взаимодействие эндоканнабиноидной, адренергической и серотонинергической систем	64
2.8. Эндоканнабиноиды и ингибиторы синтеза простагландинов ..	65
2.9. Выводы	66
Глава 3. Влияние каннабиноидов на температуру тела	68
3.1. Каннабиноиды и лихорадка	76
3.2. Взаимодействие эндоканнабиноидной и других систем при модуляции температуры тела	81
3.3. Выводы	85

Глава 4. Каннабиноиды и пищеварительный тракт.	87
4.1. Распределение компонентов эндоканнабиноидной системы в желудочно-кишечном тракте.	87
4.2. Распределение в желудочно-кишечном тракте неспецифических рецепторов	89
4.3. Физиологические и патофизиологические эффекты каннабиноидов в желудочно-кишечном тракте.	90
4.4. Физиологические эффекты обладающих каннабимиметическим действием N-ацилэтаноламидов в ЖКТ	103
4.5. Выводы	104
Глава 5. Каннабиноиды и сердечно-сосудистая патология	105
5.1. CB1- и CB2-рецепторы в сердце и сосудах	105
5.2. Механизмы кардиопротекторного действия каннабиноидов.	110
5.3. Выводы.	113
Глава 6. Каннабиноиды и иммунитет.	115
6.1. Основные механизмы иммуномодулирующего действия эндоканнабиноидов.	116
6.2. Участие эндоканнабиноидной системы в иммунобиологии некоторых заболеваний	122
6.3. Выводы	132
Глава 7. Каннабиноиды и канцерогенез.	134
7.1. Каннабиноиды и апоптоз опухолевых клеток	134
7.2. Каннабиноиды и неоангиогенез.	137
7.4. Каннабиноиды и клеточная адгезия и инвазия	140
7.5. Каннабиноиды и метастазирование.	141
7.6. Использование каннабиноидов при злокачественных образованиях.	143
7.7. Выводы	151
Заключение	153
Литература.	156

Научное издание

Молчанова Алла Юрьевна

**ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА:
физиология, патофизиология, терапевтический потенциал**

Редактор *Т. С. Климович*

Художественный редактор *Т. Д. Царева*

Технический редактор *О. А. Толстая*

Компьютерная верстка *Н. И. Кашуба*

Подписано в печать 06.05.2015. Формат 60 × 84¹/₁₆. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 12,32. Уч.-изд. л. 11,2.

Тираж 120 экз. Заказ 74.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом
«Беларуская навука». Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013.

Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск.

ISBN 978-985-08-1849-2



9 789850 818492