

Хабленко Анна Дмитрівна

студентка V курсу

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Україна

Зубик Павло Романович

студент V курсу

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Україна

Литвинов Григорій Сергійович

доктор фізико-математичних наук, професор кафедри біотехнології та біофармації

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Україна

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАСАДИ СТВОРЕННЯ ТА ЗАПРОВАДЖЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ВПЛИВУ НА ЕНДОКАНАБІНОЇДНУ СИСТЕМУ

***Анотація.** У роботі аналізується використання терапевтичного потенціалу канабіноїдних сполук з урахуванням побічних ефектів їх застосування, на основі досліджень біохімічних механізмів дії на ендоканабіноїдну систему людини. Узагальнено дослідження ендоканабіноїдної системи людини, також щодо профілактично-лікувального ефектів канабіноїдних речовин різної молекулярної структури. Показано, що незважаючи на великий терапевтичний потенціал препаратів, переконливі наукові дослідження, існує низка проблем, які потрібно розв'язати для інтенсифікації їх запровадження у практику подолання нейропсихічних захворювань.*

***Ключові слова:** ендоканабіноїдна система, рецептори канабіноїдів, нейропсихічні захворювання, терапевтичні канабіноїдні речовини.*

1. Фундаментальні механізми. Відкриття і дослідження ендоканабіноїдних рецепторів та ендогенних ліпідних лігандів стимулювало нелінійне зростання досліджень структури та функцій ендоканабіноїдної системи (ECS) людини, які довели значний вплив ECS людини на функції

центральної і периферичної нервової системи [1].

ECS людини – це нейромодулююча система, яка відіграє значну роль у розвитку центральної нервової системи, синаптичної пластичності та реакції на ендогенний вплив навколишнього середовища [2]. Система включає в себе рецептори CB, канабіноїдні ферменти та ендоканабіноїди. Останні зазвичай представлені арахідоноїлетаноламіном або анандаміном (AEA) та 2-арахідоноїлгліцерином (2-AG), що є похідними мембранних фосфоліпідів [3]. Ефекти ендоканабіноїдів опосередковуються канабіноїдними рецепторами CB1 та CB2, їх активація впливає на клітинну фізіологію, включаючи синаптичну функцію, транскрипцію генів та рухливість клітини [4].

Слід зазначити, що ECS досить складна та допомагає підтримувати гомеостаз організму, регулюючи обмін речовин, міжклітинний зв'язок, апетит, пам'ять та больові реакції. Складові ECS не мають відокремленого розташування, її компоненти, а саме рецептори CB1 та CB2 (рис.1) виявлено у підсистемах мозку, пов'язаних з пам'яттю, тривогою, сенсорною біллю, координацією рухів та ендокринною функцією. Рецептори CB2 наявні у периферичній нервовій системі та імунній системі, основними функціями є протизапальна та імуносупресивна активність [5]. Ендоканабіноїди були виявлені у тканинах серця. Сучасні дані вказують на вплив ECS на регуляцію серцевого ритму і артеріального тиску [6]. Розташування ECS та рецепторів зображено на рисунку 1 [5].

Модуляція активності ECS є терапевтичною перспективою для широкого спектру захворювань, таких як: розлади настрою, руху, невропатичні болі, хвороби Паркінсона та Хантінгтона, травми спинного мозку, атеросклероз, інфаркт міокарда, метаболічний синдром тощо [1].

У зв'язку з розмаїтістю і зростаючою кількістю виявлених позитивних функцій дія на ECS має великий терапевтичний потенціал. Розробляються нові лікарські препарати, що можуть діяти на ECS: фітоканабіноїди та синтетичні канабіноїди, найбільш відомими є тетрагідроканабінол (THC) та канабідіол (CBD) [1,7]. Формули найвідоміших канабіноїдів, придатних до терапевтичного використання наведено на рисунку 2 [8].

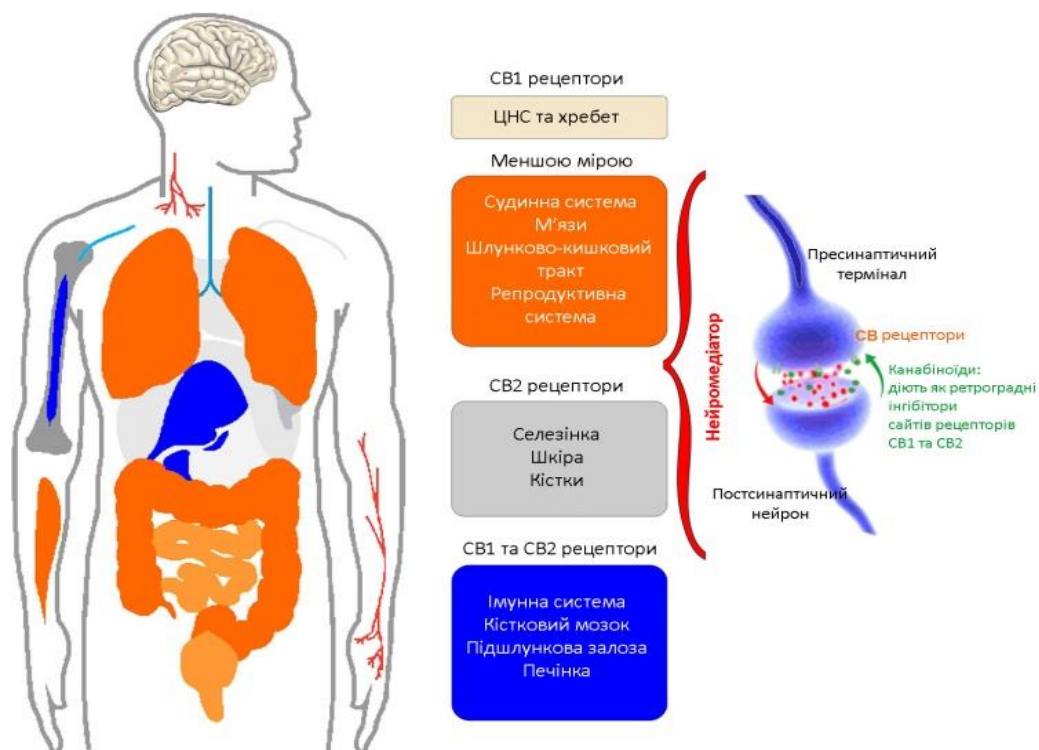


Рис. 1. Схематична ілюстрація первинного розташування рецепторів СВ1 та СВ2 [5]

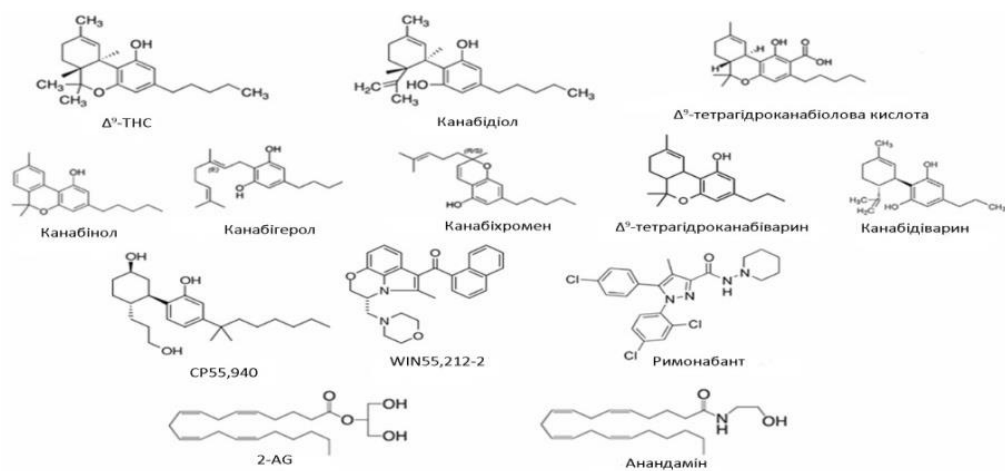


Рис. 2. Хімічні структури деяких основних канабіноїдів рослин, деяких синтетичних агоністів та антагоністів рецепторів канабіноїдів та двох ендоканабіноїдів

Розглянуті фармацевтично активні речовини виявлено у високоадаптивній однорічній рослині – коноплі або марихуані, видовими назвами якої є *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* та *Cannabis ruderalis* [8,9]. Відомо, що вміст THC найвищий в олії з квіткових верхівок та знижується у такій послідовності: квітучі верхівки>приквітки>листя>стебла>коріння> насіння. Завдяки

терапевтичній цінності THC, CBD та канабінолу (CBN) високоактуальною виявилась потреба вирощування медичних сортів конопель, якими є суміш традиційних сортів *C. sativa* та *C. indica*. Селекція призвела до появи особливих сортів марихуани, наприклад, «нідерландської» із вмістом THC до 11%. Найвищу концентрацію THC та CBD мають гашиш та олія гашишу – есенція конопель, яка сягає 12,7-19,5% та 0,5-2,5%, відповідно [9].

Натепер відомі аналоги THC, CBD та CBN, які отримують шляхом хімічного синтезу, однак отримані суміші складно піддаються екстрагуванню та очищенню на відміну від екстракції з рослинної сировини [10].

2. Клінічні результати. Перешкодою призначення канабіноїдних препаратів є неприйнятні психоактивні властивості рослинних чи синтетичних агоністів, опосередкованих рецепторами CB1. Однак проблема усувається, коли терапевтична мета досягається лікуванням антагоністом рецептора CB1 [1].

Розроблені препарати канабісу, в основному галенові, мають багато терапевтичних ефектів [11], маючи знеболювальну, нейропротекторну, протизапальну дію, та ефективні проти деяких психічних захворювань. Наразі у певних країнах світу дозволено до вживання екстракт канабісу, що містить THC та CBD у відношенні 1:1, для лікування рефрактерної спастичності за розсіяного склерозу. У Німеччині легалізовано екстракт канабісу, відомий під назвою набіксімокс, використовуваний як сублінгвальної спреї для полегшення болів та спазмів за розсіяного склерозу. У США аналог під назвою дронабінол ліцензований з 1985 року, використовується для лікування нудоти та блювоти, спричинених цитотоксичністю терапії [12].

Препарати CBD часто використовуються для лікування епілепсії, так на основі метааналізу наводять докази терапевтичної цінності препаратів з CBD. Відмічено сприятливий ефект для пацієнтів, що приймали лікарські засоби з екстрактами, багатими на CBD або ж з очищеним CBD. Масла багаті на CBD знижують напади та судоми на 50% у 30-40% пацієнтів [13]. Найвідомішим лікарським засобом на основі CBD є Epidiolex[®], схвалений у США для додаткового лікування синдрому Драве, синдрому Леннокса-Гасто та важкої

міоклонічної епілепсії [11]. За результатами подвійних сліпих досліджень виявлено, що додавання канабіолу ефективно для лікування наведених вище синдромів та добре переноситься [14]. Препарати Marinol® та Syndros® були схвалені FDA для лікування анорексії, пов'язаної з втратою ваги у хворих СНІДом. Також препарати дозволено для лікування нудоти та блювоти внаслідок хіміотерапії раку [11]. За численними даними досліджень нами побудовано узагальнюючу таблицю щодо терапевтичної дії препаратів.

Таблиця 1

Основні характеристики препаратів впливу на ECS

Назва препарату	Основна діюча речовина	Клінічний статус препарату	Хвороба або основні симптоми	Результати клінічних випробувань	Побічні ефекти	Джерело
Dronabinol Marinol®	Синтетичний THC	У продажі	Розсіяний склероз	Поліпшення спастичності та сну, зменшення болю	Мінімальні, подібні до плацебо	[15-18]
			Нудота, кахексія	-	-	[19]
Nabilone Cesamet®	Похідні THC	У продажі	Нудота	-	-	[20]
			Розсіяний склероз	Зменшення м'язових спазмів, настрою та самопочуття	Легка заспокійлива дія	[21]
				Знеболення	Відсутні	[22]
			Хвороба Паркінсона	Зменшує леводопу-індуковану дискінезію	Мінімальні	[23]
			Первинна дистонія	Без поліпшень	Мінімальні	[24]
GWP 42003 Epidyolex®	CBD	У продажі	Синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто	Зниження нападів більш ніж на 50%	Підвищений апетит, сонливість	[25]
Nabiximols Sativex®	THC CBD 1:1	У продажі	Нейропатичний біль, спастичність, біль при раку, нейрозахист при хворобі Хантінгтона	-	-	[26-28]
			Розсіяний	Немає суттєвої	Мінімальні	[29]

Продовження таблиці 1

			склероз	різниці в шкалі Ешворта, тремтінні та болю протягом 6 тижнів між групами Sativex та плацебо		
--	--	--	---------	---	--	--

3. Проблеми та перспективи розвитку. Однією з головних препон у створенні та впровадження препаратів впливу на ECS є правовий статус таких лікарських засобів. Незважаючи на позитивні терапевтичні ефектів, вживання канабісу та канабіноїдів у багатьох країнах світу не врегульовано. Так, за законодавством США знаходяться у I списку федерального закону про контрольовані речовини (CSA), що встановлює суворий контроль за зберіганням, виробництвом та поширенням відпуску. FDA вказує, що CBD та THC не можуть бути законно продані як харчові або дієтичні добавки, хоча розглядається можливість створення необхідного законного шляху регулювання. Epidiolex® уже схвалено FDA для лікування судом та дитячої епілепсії, синдрому Драве [30].

В Україні законодавством не врегульовано питання дозволу використання канабіноїдів та препаратів, що впливають на ECS. У країні налічується понад 50 тисяч людей, хворих на епілепсію, та більше сотні тисяч хворих на рак [31,32]. Для пацієнтів з подібними діагнозами та людям з певними психічними порушеннями необхідне ефективне лікування, яким можуть слугувати препарати канабісу. Однак на сьогодні введені зміни до переліку наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів, за якими препарати набілон та набіксімокс допускаються лише у формі деяких лікарських засобів [33].

Іншою проблемою є правовий статус рослинної сировини-джерела активних фармацевтичних інгредієнтів. У майже 40 країнах світу, повністю або частково легалізовано вирощування медичного канабісу та канабісу з низьким вмістом THC [34]. Необхідною є подальша селекція рослин. Окремим багатообіцяючим напрямком є застосування біотехнологічних

методів, в тому числі генної субклітинної та клітинної інженерії, які дадуть змогу отримувати індустріальні кількості в умовах контрольованого закритого виробництва.

Актуальними залишаються подальше поглиблене вивчення структури та функцій ECS людини та впровадження методів терапії з використанням лікарських засобів, що містять THC або CBD дозволять розширити знання про клінічні ефекти та механізми дії активних фармацевтичних інгредієнтів на основі канабісу.

Список джерел:

1. Pacher P., Bátkai S., Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy // *Pharmacol. Rev.* 2006. Vol. 58, № 3. P. 389–462.
2. Lu H.-C., Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System // *Biol. Psychiatry.* 2016. Vol. 79, № 7. P. 516–525.
3. Cherkasova V., Kovalchuk O., Kovalchuk I. Cannabinoids and Endocannabinoid System Changes in Intestinal Inflammation and Colorectal Cancer // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13, № 17. P. 4353.
4. *Neuroscience* / edited by Dale Purves ... [et al.].– 3rd ed.p.; cm. Includes bibliographical references and index. ISBN 0-87893-725-0 (casebound : alk. paper).
5. Archie S.R., Cucullo L. Harmful Effects of Smoking Cannabis: A Cerebrovascular and Neurological Perspective // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10.
6. Goyal H., Awad H.H., Ghali J.K. Role of cannabis in cardiovascular disorders // *J. Thorac. Dis.* 2017. Vol. 9, № 7. P. 2079–2092.
7. Sheikh NK, Dua A. Cannabinoids. [Updated 2021 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556062/>.
8. Piscitelli F., Di Marzo V. Cannabinoids: a class of unique natural products with unique pharmacology // *Rend. Lincei. Sci. Fis. e Nat.* 2021. Vol. 32, № 1. P. 5–15.
9. Koob G.F., Arends M.A., Le Moal M. Cannabinoids // *Drugs, Addiction, and the Brain.* Elsevier, 2014. P. 261–308.
10. Bloemendal V.R.L.J., van Hest J.C.M., Rutjes F.P.J.T. Synthetic pathways to tetrahydrocannabinol (THC): an overview // *Org. Biomol. Chem.* 2020. Vol. 18, № 17. P. 3203–3215.
11. Stella B. et al. Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options

- to Treat Pain // *Drugs*. 2021. Vol. 81, № 13. P. 1513–1557.
12. Grotenhermen F., Müller-Vahl K. The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids // *Dtsch. Aerzteblatt Online*. 2012.
 13. Arzimanoglou A. et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. // *Epileptic Disord*. 2020. Vol. 22, № 1. P. 1–14.
 14. Thiele E.A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. // *Lancet* (London, England). 2018. Vol. 391, № 10125. P. 1085–1096.
 15. Zajicek J. et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2003. Vol. 362, № 9395. P. 1517–1526.
 16. Killestein J. et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS // *Neurology*. 2002. Vol. 58, № 9. P. 1404–1407.
 17. PETRO D.J., ELLENBERGER C. Treatment of Human Spasticity with Δ^9 -Tetrahydrocannabinol // *J. Clin. Pharmacol*. 1981. Vol. 21, № S1. P. 413S-416S.
 18. Ungerleider J.T. et al. Delta-9-THC in the Treatment of Spasticity Associated with Multiple Sclerosis // *Adv. Alcohol Subst. Abuse*. 1988. Vol. 7, № 1. P. 39–50.
 19. Marinol® Product Monograph Available online: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00013378.PDF (accessed March 10, 2021). Syndros Product Monograph Available online.
 20. Cesamet® Product Monograph Available online: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00007760.PDF (accessed March 10, 2021). Sativex® Product Monograph Available online: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00016162.PDF (accessed on 10 March 2021).
 21. Martyn C., Illis L., Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis // *Lancet*. 1995. Vol. 345, № 8949. P. 579.
 22. Hamann W., di Vadi P. Analgesic effect of the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors // *Lancet*. 1999. Vol. 353, № 9152. P. 560.
 23. Sieradzan K.A. et al. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study // *Neurology*. 2001. Vol. 57, № 11. P. 2108–2111.
 24. Fox S.H. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia // *Mov. Disord*. 2002. Vol. 17, № 1. P. 145–149.
 25. Epidyolex® Summary of Product characteristics Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf (accessed March 10, 2021).
 26. Sativex® Product Monograph Available online: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00016162.PDF

(accessed on 10 March 2021).

27. Lichtman A.H. et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain // *J. Pain Symptom Manage.* 2018. Vol. 55, № 2. P. 179-188.e1.
28. Fallon M.T. et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies // *Br. J. Pain.* 2017. Vol. 11, № 3. P. 119–133.
29. Wade D.T. et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients // *Mult. Scler. J.* 2004. Vol. 10, № 4. P. 434–441.
30. Mead A. Legal and Regulatory Issues Governing Cannabis and Cannabis-Derived Products in the United States // *Front. Plant Sci.* 2019. Vol. 10.
31. The current state of the use of cannabis compounds in the world medical practice (available in Russian): веб-сайт. URL: <https://hta.ua/en/activity/analytic/the-current-state-of-the-use-of-cannabis-compounds-in-the-world-medical-practice-available-in-russi>.
32. Що треба знати про епілепсію: веб-сайт. URL: <https://phc.org.ua/news/scho-treba-znati-pro-epilepsiyu>.
33. Про внесення змін до переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. Постанова КМУ № 324: веб-сайт. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-vnesennya-zmin-do-pereliku-narkotichnih-zasobiv-psihotropnih-rechovin-i-prekursoriv-i070421-324>.
34. Chouvy P.-A. Cannabis cultivation in the world: heritages, trends and challenges // *EchoGéo.* 2019. № 48.