

Эндоканнабиноидная сигнальная система и новые экспериментальные подходы к лечению двигательных нарушений

В.П. Бархатова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Обобщены современные представления о физиологической роли и механизмах функционирования в мозге эндоканнабиноидной сигнальной системы, включающей каннабиноидные рецепторы, эндоканнабиноиды и белки, участвующие в их синтезе, транспорте и метаболизме. Представлены результаты последних экспериментальных работ, свидетельствующие о важной роли эндоканнабиноидной системы в регуляции двигательных функций и развитии двигательных нарушений при рассеянном склерозе, паркинсонизме и хорее Гентингтона. В связи с этим изучение возможностей фармакологической коррекции эндоканнабиноидной трансмиссии следует считать новым и важным направлением в экспериментальной неврологии, имеющим значительный терапевтический потенциал.

Ключевые слова: эндоканнабиноидная сигнальная система, двигательный контроль, расстройства движений, лечение.

В последние годы достигнут большой прогресс в изучении физиологической роли и механизмов функционирования в организме эндоканнабиноидной сигнальной системы. Ключевое значение в этих исследованиях имело открытие рецепторов экзогенных растительных каннабиноидов, входящих в состав конопли (*Cannabis sativa*) и являющихся основными психоактивными компонентами марихуаны и гашиша. В настоящее время клонировано два основных типа сопряженных с G-белками каннабиноидных рецепторов – CB1 и CB2 [1, 2]. Показано, что рецепторы первой группы широко распространены в мозговой ткани. Заслуживает внимания тот факт, что их преимущественная экспрессия обнаружена в областях мозга, ответственных за двигательные и когнитивные функции (базальные ганглии, мозжечок, кора головного мозга), память и обучение (гиппокамп), развитие положительных эмоциональных реакций (удовольствия) (*nucl. accumbens*). Получены также данные, свидетельствующие о значительной плотности каннабиноидных рецепторов CB1 в структурах головного и спинного мозга, участвующих в регуляции гомеостаза и репродукции (гипоталамус), мотиваций и эмоционального состояния (миндалины), температуры тела, сна и бодрствования (ствол мозга), периферических и висцеральных ощущений, включая боль, тошноту и рвоту (спинной мозг, центральное серое вещество, *nucl. tractus solitarii*) [22, 23, 26]. В отличие от этого, каннабиноидные рецепторы второго типа (CB2) локализуются главным образом в селезенке и клетках иммунной системы, в связи с чем предполагается их участие в регуляции иммунных реакций.

Важным этапом в изучении проблемы стала идентификация эндогенных лигандов каннабиноидных рецепторов, которые были обозначены как эндоканнабиноиды. Показано,

что эндоканнабиноиды, предшественником которых является арахидоновая кислота, представляют собой биоактивные липиды, включающие амиды, сложные эфиры и эфиры длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот. Наиболее изучены в настоящее время два эндоканнабиноида – анандамид (N-арахидоноилэтанолламин) и 2-арахидоноилглицерол. Каннабиноидные рецепторы, эндоканнабиноиды, а также белки, участвующие в их синтезе, транспорте и метаболизме, образуют эндогенную каннабиноидную сигнальную систему. Как показали интенсивные исследования, проводимые на протяжении последнего десятилетия, эта система появляется на ранних этапах эволюционного развития и играет важную роль в регуляции практически всех изученных в настоящее время функций мозга и различных физиологических процессов в организме. Наряду с этим эндоканнабиноидная система является одним из ключевых модуляторов автономной нервной системы, иммунной системы и микроциркуляции, формирующих компенсаторные защитные реакции организма [4, 5, 17, 21, 26].

В многочисленных исследованиях установлено, что действие эндоканнабиноидов в центральной нервной системе связано главным образом с их модулирующим влиянием на активность классических нейротрансмиттерных систем. При этом эндоканнабиноиды выполняют функции ретроградных синаптических мессенджеров. Высвобождаясь из липидных предшественников в постсинаптических нейронах при активации нейротрансмиттерных рецепторов и повышении внутриклеточного уровня кальция в результате постсинаптической деполаризации, эндоканнабиноиды ретроградно активируют каннабиноидные рецепторы, которые локализуются экстрацеллюлярно на пресинаптических терминалях нейротрансмиттерных систем, что приводит к торможению высвобождения нейротрансмиттеров.

Таким образом, повышение или понижение эндоканнабиноидной трансмиссии в результате, соответственно, дает понижение или повышение высвобождения нейротрансмиттеров [7, 22, 26]. Наиболее детально в настоящее время изучено модулирующее влияние эндоканнабиноидов на активность ингибиторных ГАМК-ергических и возбуждающих глутаматергических систем. В то же время следует отметить, что механизмы функционирования эндоканнабиноидов, в том числе их участие в нейрональной трансмиссии, очевидно, являясь более сложными и окончательно не установлены [3].

Наряду с активацией каннабиноидных рецепторов эндоканнабиноиды, транспортируясь соответствующими переносчиками внутрь клетки, активируют ваниллоидные рецепторы, располагающиеся на внутренней поверхности клеточных мембран. Эти рецепторы имеют определенные электрофизиологические характеристики и идентифицированы в различных отделах головного и спинного мозга. Их физиологическое значение остается недостаточно выясненным. Получены данные, свидетельствующие о важной роли ваниллоидных и других каннабиноидных рецепторов, локализующихся в мозговом стволе (главным образом в *nucl. tractus solitarii*), дорсальном двигательном ядре *n. vagus* и *area postrema*, в патогенезе таких симптомов, как тошнота и рвота [28].

Широкая распространенность эндоканнабиноидной сигнальной системы в организме и ее роль в регуляции большого числа церебральных и других физиологических функций открывают уникальные возможности использования фармакологического воздействия на активность каннабиноидной трансмиссии для лечения различных заболеваний. Проводимые в последние десятилетия интенсивные исследования этой проблемы привели к синтезу агонистов и антагонистов каннабиноидных рецепторов – соединенных, блокирующих мембранный транспорт эндоканнабиноидов, а также селективных ингибиторов их метаболизма. Как известно, препараты конопли, несмотря на нежелательные психоактивные свойства, на протяжении многих лет использовались в качестве лекарственного средства при различных заболеваниях и патологических состояниях. В настоящее время в клинической практике уже применяются агонисты каннабиноидных рецепторов СВ1/СВ2 – для облегчения боли, стимуляции аппетита и как противорвотные средства; антагонисты рецепторов СВ1, не оказывающие психоактивного действия, используются как препараты для лечения метаболического синдрома и ожирения [17, 29].

Большой интерес представляют полученные в последние годы данные, свидетельствующие о важной роли эндоканнабиноидной сигнальной системы в регуляции двигательных функций. Так, в экспериментальных моделях рассеянного склероза показано значение эндоканнабиноидов в механизмах развития спастичности [8, 19]. Селективные ингибиторы эндоканнабиноидной транспортной системы, которые увеличивали уровень эндоканнабиноидов в спинном мозге экспериментальных животных, значительно уменьшали клинические проявления спастичности; наряду с этим отмечалось также снижение воспалительных реакций в спинном мозге и активности макрофагов в результате торможения экспрессии молекул 2-го класса основного комплекса гистосовместимости, синтазы оксида азота, а также продукции провоспалительных цитокинов. Учитывая, что ключевое значение в развитии спастичности при-

дается повышению активности возбуждающих глутаматергических систем [1], можно полагать, что терапевтический эффект активации каннабиноидных рецепторов в данных экспериментальных условиях связан с торможением высвобождения глутамата и снижением кортикоспинальной глутаматергической трансмиссии. У больных рассеянным склерозом отмечалось повышение содержания в крови возбуждающих аминокислот аспартата и глутамата. При этом показана достоверная связь высокого уровня этих нейротрансмиттеров с преимущественным поражением супраспинальных и спинальных нисходящих двигательных систем, а также с тяжестью спастичности [2]. Достоверное уменьшение спастичности, нейропатического болевого синдрома и урологических нарушений наблюдалось у больных рассеянным склерозом при лечении комбинированным каннабиноидным препаратом SATIVEX, содержащим два основных растительных каннабиноида, экстрагированных из *Cannabis sativa*, – дельта-9-тетрагидроканнабинол и каннабидиол [22]. Препарат рекомендован в виде спрея, что имеет целью минимизировать его побочное психотропное действие.

В базальных ганглиях и мозжечке – ключевых структурах двигательного контроля – отмечается выраженная экспрессия каннабиноидных рецепторов СВ1 и содержится большое количество рецепторов СВ2, ваниллоидных рецепторов, а также эндоканнабиноидов анандамида и 2-арахидоноилглицерола. При иммуногистохимическом исследовании распределения каннабиноидных рецепторов в клеточных популяциях полосатого тела рецепторы СВ1 были обнаружены в большинстве ГАМК-ергических шиповидных проекционных нейронов, в основном локализующихся в области матрикса, а также в различных по своей нейротрансмиттерной природе интернейронах, имеющих тесные связи с проекционными клетками [12].

Заслуживают внимания результаты изучения механизмов участия эндоканнабиноидов в модуляции активности эфферентных систем полосатого тела и, следовательно, функциональной активности и функциональной роли базальных ганглиев в двигательном контроле. Показано, что свободный ацетилхолин, высвобождаемый из тонических активных холинергических интернейронов, через активацию мускариновых рецепторов на проекционных ГАМК-ергических нейронах приводит к высвобождению эндоканнабиноидов; последние же, активируя ретроградно пресинаптические СВ1 каннабиноидные рецепторы, оказывают тормозное действие на ингибиторные холинергические импульсы к проекционным клеткам и модулируют тем самым активность идущих от них эфферентных систем [20].

При исследовании ультраструктурных характеристик каннабиноидных рецепторов отмечена тесная связь рецепторов СВ1 с дофаминовыми рецепторами D2, что, по мнению авторов, лежит в основе влияния активации этих рецепторов как на психические функции, так и на двигательную активность [24]. Показано также значение дофамина в модуляции опосредуемой эндоканнабиноидами долговременной синаптической пластичности в полосатом теле, являющейся важным фактором двигательного контроля и двигательного обучения [14]. Большой интерес представляют результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о роли взаимодействия эндоканнабиноидов и дофаминовых рецепторов D2 в механизмах синаптической пластичности непрямого стриарного пути (идушего к латеральному сегменту бледного шара). Извест-

но, что нарушению баланса нейрональной активности между непрямым и прямым (к ретикулярной части чертной субстанции) путями полосатого тела придается важное значение в развитии двигательных нарушений при болезни Паркинсона и хорее Гентингтона. Одновременное введение экспериментальным животным агонистов D2-рецепторов и ингибиторов метаболизма эндоканнабиноидов, наряду с уменьшением клинических проявлений паркинсонизма, восстанавливало долговременную депрессию синапсов непрямого пути, которая отсутствует в экспериментальных моделях этого заболевания и, как предполагается, играет ключевую роль в организации двигательного поведения [15]. С другой стороны, в экспериментальных работах *in vitro* и *in vivo* показана ключевая роль активации каннабиноидных рецепторов CB1 эндоканнабиноидом 2-арахидоноилглицеролом в защите дофаминовых нейронов от ишемического повреждения [18]. Показано также участие 2-арахидоноилглицерола, высвобождаемого ГАМК-ергическими клетками Пуркинье, в механизмах синаптической пластичности и взаимодействия различных нейрональных систем в коре мозжечка, что лежит в основе двигательного обучения и, возможно, других двигательных функций мозжечка [27].

Важная роль эндоканнабиноидной системы в двигательном контроле подтверждается мощным действием, главным образом ингибиторной природы, растительных, синтетических и эндогенных каннабиноидов на двигательную активность, а также выраженными изменениями эндоканнабиноидной трансмиссии в базальных ганглиях, имеющими место в экспериментальных моделях заболеваний с тяжелыми двигательными нарушениями (паркинсонизм, хорея Гентингтона) [11]. Так, в экспериментальной модели МРТГ-вызванного паркинсонизма у приматов получены данные, свидетельствующие о повышенной эндоканнабиноидной трансмиссии в качестве одного из механизмов реализации клинических проявлений болезни, в том числе леводопы-вызванных дискинезий [30]. У нелеченых животных с синдромом паркинсонизма отмечено повышение уровня эндоканнабиноидов (главным образом 2-арахидоноилглицерола) в базальных ганглиях и черной субстанции, что объяснялось участием эндоканнабиноидов в механизмах компенсации недостатка дофамина в данных структурах. При этом предполагалось, что повышение содержания другого эндоканнабиноида – анандамида – в наружном сегменте бледного шара, которое при лечении леводопой нивелировалось до нормального уровня параллельно наблюдавшемуся клиническому улучшению, может участвовать в генерации симптомов паркинсонизма. Фармакологическое снижение каннабиноидной трансмиссии уменьшало симптомы паркинсонизма, а также выраженность дискинезий, связанных с введением леводопы. Нормализация двигательных функций у экспериментальных

животных отмечена также при снижении синтеза анандамида в денервированном полосатом теле, что приводило к изменениям функциональной активности дофаминовых рецепторов D2 и серотониновых рецепторов 5-HT(1B) [10]. В то же время нейропротекторное действие синтетических каннабиноидов, отмеченное на модели вызванного 6-гидроксидофамином паркинсонизма у крыс, как показали проведенные исследования, связано главным образом с их антиоксидантными свойствами, а также, возможно, с преимущественной активацией каннабиноидных рецепторов CB2 [13]. Активация ванilloидных рецепторов уменьшала двигательную активность нормальных грызунов, а также гиперактивность, развивающуюся при введении леводопы животным, получающим резерпин [16].

Недавно установлено, что самым ранним нейрохимическим изменением как у больных хореей Гентингтона, так и в экспериментальных моделях этого заболевания, является дизрегуляция эндоканнабиноидной системы, которая предшествует развитию прогрессирующей гибели ГАМК-ергических шиповидных стриарных нейронов [6]. Однако характер взаимосвязи эндоканнабиноидов и изменений синаптической трансмиссии, а также характерной для хорей Гентингтона нейрональной дегенерации в полосатом теле, остаются в настоящее время не выясненными. У трансгенных мышей, исследованных на ранних стадиях развития хорей Гентингтона, резко нарушалась опосредованная эндоканнабиноидами модуляция ГАМК-ергической трансмиссии в полосатом теле, что приводило к гиперактивности ГАМК-ергических синапсов. Введение мощного и селективного ингибитора обратного захвата эндоканнабиноидов – препарата UCM 707, потенцирующего эндоканнабиноидную трансмиссию, заметно уменьшало хореический гиперкинез в экспериментальной модели болезни, генерированной двусторонней внутристриарной аппликацией 3-нитропропионовои кислоты [8]. На основании полученных данных предполагалось, что этот эффект связан с уменьшением вызванного токсином дефицита ГАМК и глутамата в бледном шаре и черной субстанции. В то же время препарат не оказывал нейропротекторного действия и не предотвращал гибель ГАМК-ергических шиповидных стриарных нейронов.

Таким образом, дальнейший анализ функциональной роли эндоканнабиноидов и механизмов их влияния на различные двигательные нейротрансмиттерные системы, совершенствование методов исследования эндоканнабиноидных расстройств в клинике и эксперименте, а также разработку не обладающих психотропным действием соединений, влияющих на ключевые звенья эндоканнабиноидной трансмиссии, следует считать чрезвычайно актуальными направлениями изучения двигательных нарушений на ближайшие годы.

Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А., Переседова А.В. Спастичность: патогенез и современные подходы к лечению. Русский мед. журн. 2005; 22: 1503–1505.
2. Бархатова В.П., Пантелеева Е.А., Алферова В.П. и др. Нейротрансмиттерные механизмы двигательных нарушений при рассе-

янном склерозе. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 2: 43–48.

3. Хаснеков Л.Г., Бобров М.Ю. Эндогенная каннабиноидная система и ее защитная роль при ишемическом и цитотоксическом повреждении нейронов головного мозга. Нейрохимия 2006; 2: 85–105.
4. Battista N., Fezza F., Finazzi-Agro A. et al. The endocannabinoid system in neurodegeneration. Int. J. Biochem. 2006; 55: 283–289.

5. Caranian D.A., Bahr B.A. Cannabinoid drugs and enhancement of endocannabinoid response: strategies for a wide array of disease states. *Curr. Mol. Med.* 2006; 6: 677–684.
6. Centonze D., Rossi S., Prosperetti C. et al. Abnormal sensitivity to cannabinoid receptor stimulation might contribute to altered gamma-aminobutyric acid transmission in the striatum of R6/2 Huntington's disease mice. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1583–1589.
7. Degroot A., Nomikos G.G. In vivo neurochemical effects induced by changes in endocannabinoid neurotransmission. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007; 7: 62–68.
8. De Lago E., Fernandez-Ruiz J., Ortega-Gutierrez Z. et al. UCM707, an inhibitor of the anandamide uptake, behaves as a symptom control agent in models of Huntington's disease and multiple sclerosis, but fails to delay/arrest the progression of different motor-related disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16: 7–18.
9. Eljaschewitsch E., Witting A., Mawrin C. et al. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron* 2006; 5: 67–79.
10. Fernandez-Espejo E., Caraballo I., Rodriguez de Fonseca F. et al. Experimental parkinsonism alters anandamide precursor synthesis, and functional deficits are improved by AM404: a modulator of endocannabinoid function. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1134–1142.
11. Fernandez-Ruiz J., Gonzales S. Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005; 168: 479–507.
12. Fusco F.R., Martorana A., Giampa C. et al. Immunolocalization of CB1 receptor in rat striatal neurons: a confocal microscopy study. *Synapse* 2004; 53: 159–167.
13. Garcia-Arencibia M., Gonzalez S., de Lago E. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res.* 2007; 1134: 162–170.
14. Kreitzer A.C., Malenka R.C. Dopamine modulation of state-dependent endocannabinoid release and long-term depression in the striatum. *J. Neurosci.* 2005; 25: 10537–10545.
15. Kreitzer A.C., Malenka R.C. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature* 2007; 445: 643–647.
16. Lee J., Di Marzo V., Brotchie J.M. A role for vanilloid receptor 1 (TRPV1) and endocannabinoid signalling in the regulation of spontaneous and L-Dopa induced locomotion in normal and reserpine-treated rats. *Neuropharmacology* 2006; 51: 557–565.
17. Mackie K. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2006; 30 (Suppl.1): 19–23.
18. Melis M., Pillolla G., Bisogno T. et al. Protective activation of the endocannabinoid system during ischemia in dopamine neurons. *Neurobiol. Dis.* 2006; 24: 15–27.
19. Mestre L., Correa F., Arevalo-Martin A. et al. Pharmacological modulation of the endocannabinoid system in a viral model of multiple sclerosis. *J. Neurochem.* 2005; 92: 1327–1339.
20. Narushima M., Uchigashima M., Fucaya M. et al. Tonic enhancement of endocannabinoid-mediated retrograde suppression of inhibition by cholinergic interneuron activity in the striatum. *J. Neurosci.* 2007; 27: 496–506.
21. Pacher P., Batkai S., Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58: 389–462.
22. Perez J. Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray. *Drugs of Today* 2006; 42: 495–501.
23. Pertwee R.G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther.* 1997; 74: 129–180.
24. Pickel V.M., Chan J., Kearn C.S. et al. Targeting dopamine D2 and cannabinoid-1 (CB1) receptors in rat nucleus accumbens. *J. Comp. Neurol.* 2006; 495: 299–313.
25. Rinaldi-Carmona M., Calandra B., Shire D. et al. Characterization of two cloned human CB1 cannabinoid receptor isoforms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 278: 871–878.
26. Rodriguez de Fonseca F., Del Arco I., Bermudez-Silva F.J. et al. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol* 2005; 40: 2–14.
27. Safo P.K., Regehr W.G. Endocannabinoids control of cerebellar LTD. *Neuron.* 2005; 48: 647–659.
28. Sharkey K.A., Cristino L., Oland L.D. et al. Arvanil, anandamide and N-arachidonol-dopamine (NADA) inhibit emesis through cannabinoid CB1 and vanilloid TRPV1 receptors in the ferret. *Eur. J. Neurosci.* 2007; Apr. 25 [E-pub. ahead of print].
29. Singh J., Budhiraja S. Therapeutic potential of cannabinoid receptor ligands: current status. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006; 28: 177–183.
30. van der Stelt M., Fox S.H., Hill M. et al. A role for endocannabinoids in the generation of parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia in MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. *FASEB J.* 2005; 19: 1140–1142.

The endocannabinoid signaling system and new experimental approaches to the treatment of movement disorders

V.P. Barkhatova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: endocannabinoid signaling system, motor control, movement disorders, treatment.

Reviewed are modern concepts concerning physiological role and mechanisms of brain functioning of the endocannabinoid signaling system comprising cannabinoid receptors, endocannabinoids and proteins participating in their synthesis, transport and degradation. The results of recent experimental studies showing an important role of the endocannabinoid system in

motor control and mechanisms of movement disorders in multiple sclerosis, Parkinson's disease and Huntington's chorea are presented. In this context, investigation of possibilities of pharmacological correction of the endocannabinoid transmission should be considered as a novel and important field in experimental neurology with significant therapeutic potential.