

Эволюция взглядов на патогенез зависимости от каннабиноидов

БАЛАШОВ А.М.

д.м.н., заместитель директора Московского НИИ психиатрии

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России

Рассмотрено современное состояние вопроса о реализации фармакологических свойств каннабиноидов, в том числе способности вызывать зависимость и толерантность. В организме существует каннабиноидная система, которая состоит из специфических рецепторов, их эндогенных лигандов, ферментных систем и является мишенью для алкалоидов каннабиса. В основе наркологических последствий употребления каннабиноидов лежат адаптивные изменения каннабиноидной системы. Являясь одной из нейрохимических составляющих системы награды, каннабиноидная система принимает участие в реализации аддиктивных свойств других соединений.

Введение

В общественном сознании под влиянием различных источников информации сформировалось неоднозначное отношение к проблеме так называемых легких наркотиков, основным из которых являются каннабиноиды — группа соединений биологически активных алкалоидов конопли. Некоторые региональные исторические традиции, наивная аргументация властей в ряде государств, лоббирование корыстных интересов и подчас легковесная интерпретация научных данных средствами массовой информации привели к представлениям об относительной безвредности употребления препаратов конопли. Вызывает опасение тот факт, что подобное отношение становится характерным не только для некоторых обывательских групп людей, но и проникает в сознание определенной части медицинских работников, не связанных по роду деятельности с наркологической патологией. Эта ситуация может иметь негативные последствия в плане недостаточной диагностики и неадекватного назначения лечения в ряде случаев соматической нозологии, ассоциированной с употреблением каннабиноидов, например поражений сердечно-сосудистой, дыхательной, репродуктивной систем [38, 50, 78].

Вместе с тем, в научной литературе обсуждаются вопросы терапевтических перспектив препаратов на основе каннабиса для лечения некоторых состояний, например трудно курабельных мигрени, фибромиалгии, синдрома раздраженного кишечника [68]. Помимо более различной этиологии, такие патологические процессы как мышечный спазм, воспаление, аллергические и иные сенситизированные состояния, бронхоспазм, повышенное внутриглазное давление, когнитивные и аффективные расстройства, неопластические реакции предполагается использовать в качестве мишеней для терапевтической интервенции каннабиноидами [34]. Более того, каннабиноиды рассматриваются в качестве кандидатов на медикаментозные средства борьбы с наркологическими заболеваниями: никотиновой [22], кокаиновой [83], героиновой [84] и алкогольной зависимостью [8]. На сегодняшний день ясно, что высказывающиеся мнения на этот счет имеют во многом умозрительный характер, поскольку временные аналоги каннабиноидов отличаются очень узким «терапевтическим окном» (если таковое существует вообще), за пределами которого наблюдаются нежелательные эффекты [58].

Медицинские проблемы, возникающие вследствие употребления каннабиноидов, весьма разнообразны и

обусловлены фармакологическими свойствами препаратов конопли, или, точнее, теми физиологическими процессами, в которые вмешиваются эти алкалоиды. Не претендуя на полное описание каннабиноидной патологии, что явно выходит за рамки одного научного обзора, отметим, что употребление каннабиса ассоциировано с психическими и наркологическими заболеваниями. Высокая степень коморбидности описана для злоупотребления препаратами конопли и аффективными расстройствами [72], реактивными и эндогенными психозами [24]. Однако наибольшую значимость имеет специфическая наркологическая патология — каннабиноидная зависимость, рассмотрению которой посвящен настоящий обзор.

Исследование зависимости и толерантности к каннабиноидам

Актуальность проблемы злоупотребления каннабиноидами подчеркивается данными эпидемиологических исследований. Например, в США более половины взрослых жителей имели в прошлом опыт применения марихуаны [35] и, хотя большинство людей прекратили ее использование к концу третьего десятка лет жизни, не менее 30% продолжают регулярное употребление. Уже эти показатели свидетельствуют о достаточно сильном аддиктивном потенциале каннабиноидов.

Действующим началом многочисленных препаратов, как правило, кустарного производства на основе индийской конопли (*Cannabis sativa*) или других ее видов является группа родственных алкалоидов, близкой к стероидам структуры, основным представителем которых является ⁹-тетрагидроканнабинол (дронабинол, ТГК). Спектр фармакологической активности ТГК описывается типичной тетрадой: обезболиванием, снижением спонтанной двигательной активности, катаlepsией, гипотермией. Для минорных растительных алкалоидов каннабиса, например каннабинола, ⁸-тетрагидроканнабинола, каннабидиола, гексагидроканнабинола, активность аналогична ТГК, однако эффективность этих соединений ниже.

Хотя клинические наблюдения, как указано выше, предполагают наличие аддиктивных свойств у ТГК, экспериментальные работы долгое время позволяли выявлять только развитие толерантности, но не проявлений физической зависимости после хронического введения животным каннабиноидов [19]. Это обстоятельство вызвало спекуляции о видовой специфичности формирования зависимости от препаратов конопли с превалированием психологического компонента, характеризующего высокий уровень развития сознания. Совершенствование

методологии экспериментальной наркологии позволило, однако, впоследствии получить более определенные данные, и сегодня не подлежит сомнению, что ТГК и его аналоги способны вызывать зависимость и проявляют подкрепляющие свойства в опытах по самовведению, оперантному поведению, интракраниальной самостимуляции [75]. Химический синтез и внедрение в исследовательскую практику специфических антагонистов каннабиноидов позволили уверенно моделировать преципитированный синдром отмены, что является квалифицирующим экспериментальным доказательством наличия физической зависимости. Выраженность аддиктивного потенциала у ТГК достаточно велика и позволяет некоторым исследователям включать в последнее время каннабиноиды в группу «тяжелых наркотиков» [21].

Нейробиологические механизмы формирования зависимости и толерантности к каннабиноидам

К концу XX века сформировалось представление о существовании «естественных» факторов положительного подкрепления, таких, как потребление пищи, любовь, размножение и т.д., вызывающих чувство удовлетворенности вследствие активации системы награды, главным образом, по дофаминергическому и опиоидергическому механизму. Полагают, что основной эффекторный нейрoхимический процесс, обеспечивающий формирование состояния комфорта, — это высвобождение дофамина в прилежащем ядре и фронтальных долях [17]. Аналогичная реакция обеспечивает реализацию патологического пристрастия к еде, азартным играм, сексу, рискованному поведению. Усиление дофаминового тона можно добиться и химическим путем, употребляя такие вещества, как алкоголь, опиоиды, психостимуляторы и другие. Наркологическая «эффективность» различных по химической природе и спектру фармакологической активности веществ единственно возможна благодаря генетически обусловленной нейрoхимической структуре системы награды, в которой центральное дофаминергическое звено испытывает многочисленные регулирующие влияния со стороны других нейронов: серотониновых, норадреналиновых, ГАМК-ергических, опиоидергических. Говоря техническим языком, на примере системы награды мы рассматриваем полимодальную организацию с одним выходом и множеством входов информации.

В результате исследований последних 15 лет к перечисленным выше медиаторным системам, образующим нейрoхимический субстрат системы награды, добавилась еще одна — каннабиноидергическая, которая является первичной мишенью для препаратов конопли. Эндогенная каннабиноидергическая система (КС) удовлетворяет структурно-функциональным требованиям, предъявляемым к медиаторным системам, и состоит из каннабиноидных рецепторов (КР), физиологически активных соединений — лигандов этих рецепторов и специфических синтезирующих и расщепляющих ферментов.

Возможность рецепторного стереоспецифического связывания каннабиноидов мембранами клеток головного мозга была продемонстрирована с использованием синтетического аналога ТГК бициклического анальгетика (-)-цис-3-[2-гидрокси-4-(1,1-диметилгепил)-фенил]-транс-4-(3-гидроксипропил)-циклогексанола, известного под кодовым обозначением CP-55,940 [26]. По сравнительной чувствительности к аналогам ТГК выделяют рецепторы двух типов: КР1, распространенные в организме повсе-

стно, и КР2, встречающиеся исключительно за пределами ЦНС, главным образом, в клетках иммунной системы. Характеристика КР, связь с внутриклеточными медиаторами, некоторые регуляторные аспекты описаны ранее [2], поэтому здесь мы остановимся на их морфофункциональных особенностях и, в частности, роли при наркологической патологии.

В пределах ЦНС экспрессия КР выявлена в нейронах, содержащих тирозингидроксилазу, в тех образованиях головного мозга, которые анатомически формируют систему награды, в частности, мезолимбической-мезокортикальной области: прилежащем ядре, вентральной области покрышки, стриатуме, грушевидной коре [87]. В базальных ганглиях КР1 компактно расположены в эфферентных ядрах — бледном шаре и сетчатой части черной субстанции, — в тех же нейронах, что и D2-дофаминовые рецепторы [86]. Можно полагать, что КР являются частью системы гетерологической модуляции нейротрансмиттерных систем, в частности дофаминовой, через регуляцию выброса этого катехоламина, если принимать в расчет пресинаптическую локализацию.

Помимо непосредственного действия, каннабиноиды могут изменять активность дофаминергических нейронов, влияя на функциональный баланс тормозных и активирующих аминокислотных регуляторов. Агонисты КР ингибируют высвобождение глутамата и ГАМК; в первом случае за счет активации пресинаптических калиевых каналов, а во втором — непосредственно влияя на выброс тормозного медиатора из везикул [63]. Каннабиноиды принимают участие в формировании синаптической пластичности, что продемонстрировано, по крайней мере, для глутаматергических синапсов прилежащего ядра: образующаяся петля негативной обратной связи включает активацию КР1, метаботропных mGlu5 рецепторов, мобилизацию Ca^{++} из постсинаптического пула [64].

Существование в организме животных и человека специфических рецепторов, связывающих алкалоиды конопли, поставило перед исследователями вопрос о наличии эндогенных соединений (эндоканнабиноидов), способных взаимодействовать с КР. Подобные вещества имеют липидную природу и принадлежат к классу эйкозаноидов — производных арахидоновой кислоты. Одно из них, считающееся основным эндогенным агонистом КР N-арахидоноилэтаноламид (анандамид¹, АЕА) имеет распределение, близкое к распределению рецепторов [61]. Из кишечника собаки выделено другое вещество липидной природы, структура которого была определена методом масс-спектрометрии. Это соединение, оказавшееся монозамещенным глицерином — 2-арахидонил-глицерином (2АГ) — взаимодействует с обоими типами КР и при внутривенном введении вызывает фармакологические эффекты, аналогичные ТГК [51]. Остаток арахидоновой кислоты в составе молекулы 2АГ имеет критическое значение, каннабиноидмиметическими свойствами не обладают родственные молекулы, имеющие в качестве заместителя во 2-м положении пальмитил, олеил, линолеил или докосагексаноил [74]. Недавно было обнаружено, что олеамид, известный своей активностью как аллостерический регулятор серотониновых рецепторов [1], также способен активировать КР обоих известных типов [47].

Необходимо отметить, что исследования эндогенных лигандов КР находятся в стадии бурного роста, и сегодня

¹ Название анандамид берет свое начало от термина *внутреннее блаженство* на санскрите

невозможно представить полную картину их биологической значимости. Имеются данные о биохимическом полиморфизме мишеней этих веществ, которые помимо КР способны непосредственно взаимодействовать с другими рецепторными структурами. Показана возможность конкурентного связывания лигандов КР с ваниллоидными рецепторами по агонистическому типу [31] и с никотиновыми рецепторами по антагонистическому механизму [57]. АЕА может взаимодействовать с дигидропиридиновыми рецепторами кальциевых каналов L-типа, которые являются мишенью для известной группы антигипертензивных средств — антагонистов кальция [42]. Кроме того, эндоканнабиноиды являются аллостерическими модуляторами серотониновых, опиоидных и НМДА-рецепторов [6, 36, 79].

Взаимодействие эндоканнабиноидов с КР₁ вызывает изменения активности систем вторичных внутриклеточных мессенджеров: ингибирование аденилатциклазы, активацию митогензависимых протеинкиназ, а также ионной проводимости: ингибирование лиганднезависимых кальциевых каналов, активацию калиевых каналов [81]. Подобные реакции характеризуют 2АГ и АЕА как соединения, выполняющие функции нейромедиаторов.

Дополнительным свидетельством этого является наличие специальных ферментных систем синтеза и распада эндоканнабиноидов. АЕА образуется в организме из N-арахидонил-фосфатидилэтаноламина в фосфолипазной реакции, катализируемой фосфолипазой типа D, активируемой Ca^{++} [13]. Очищенный фермент состоит из 393—396 аминокислотных остатков и классифицируется как цинксодержащая металлогидролаза семейства -лактамаз [55]. Как установлено на грызунах, фермент широко распространен в организме и демонстрирует наивысшую концентрацию в головном мозге, почках, тестикулах. Существует иная возможность синтеза длинноцепочечных N-ацил-этаноламидов, включая АЕА, из эндогенных субстратов. На примере тестикулярной ткани показана способность АЕА-деградирующего фермента амидогидролазы (см. ниже) катализировать обратную реакцию в отсутствие катионов Ca^{++} [69].

Полагают, что основным ферментом, обеспечивающим деградацию эндоканнабиноидов, включая как АЕА, так и 2АГ, является микросомальная амидогидролаза жирных кислот [25]. В результате гидролиза АЕА в присутствии этого фермента, активность которого не зависит от двухвалентных катионов, образуются этаноламин и арахидоновая кислота. В свете широкой субстратной специфичности амидогидролазы не выглядит неожиданным то, что ее ингибиторами выступают близкие по структуре слабый агонист КР⁸-тетрагидроканнабинол и антагонист SR141716A [46]. Дополнительно 2АГ и АЕА могут эффективно окисляться в неспецифической реакции циклооксигеназой 2-го типа (ЦОГ-2) [45]. В клеточной системе последовательное окисление этим ферментом приводит к образованию этаноламида и глицеринового эфира простагландина H_2 с последующим синтезом простагландинов E_2 , D_2 и F_2 . Ступенчатая ферментация эндоканнабиноидов ЦОГ-2 и тромбоксансинтазой или простациклинсинтазой может приводить к образованию соответствующих производных тромбоксана A_2 и простациклина [44]. Перемещение АЕА и 2АГ из синаптической щели внутрь клетки к местам их утилизации осуществляется с помощью специфического Na^+ -независимого переносчика, функционирующего в ЦНС как в нейронах, так

и клетках астроглии и селективно ингибирующегося N-(4-гидроксифенил)-арахидонамидом (AM404) [59].

Таким образом, накопленные к настоящему времени структурно-морфологические данные позволяют сформулировать представление о существовании в организме и, прежде всего, в ЦНС медиаторной системы эндогенных каннабиноидов. Ее функциональная и патогенетическая значимость, главным образом, как одного из нейрохимических звеньев развития зависимости рассматривается ниже.

Каннабиноидная система при действии препаратов конопли

Как уже указывалось, до открытия нейрохимического субстрата действия каннабиноидов на ЦНС не было экспериментальных доказательств, что ТГК и его аналоги могут стимулировать систему награды [3]. Более того, исследования в области биологической наркологии не подтверждали возможность моделирования физической зависимости от каннабиноидов, в отличие от толерантности, которая легко воспроизводилась на животных. Однако открытие КР стимулировало научный интерес к выяснению механизмов взаимодействия препаратов каннабиса с организмом, в том числе, поиск новых молекул для фармакологических манипуляций. К настоящему времени известно, что преципитированный антагонистом SR 141716A (N-пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпиразол-3-карбоксамид гидрохлоридом) синдром отмены наблюдается после хронического применения ТГК, его синтетических аналогов и эндоканнабиноидов, хотя выраженность проявлений физической зависимости в последнем случае меньше, чем у растительных алкалоидов [4, 12].

Подкрепляющие свойства лигандов КР обнаруживаются при изучении оперантного поведения у животных. Наиболее выраженной активностью этого типа обладает синтетический агонист CP 55,940 [10]. Фармакологическими способами феномен положительного подкрепления, индуцируемый каннабиноидами, характеризуется специфичностью и может модифицироваться лигандами КР, но не соединениями других классов [88].

Специфичность механизмов фармакологической активности при длительном применении каннабиноидов подчеркивается наличием перекрестных реакций: при центральном или системном введении АЕА развивается не только толерантность к аналгетическому, гипотермическому и локомоторному эффектам эндогенного каннабиноида, но кросс-толерантность к ТГК и CP55,940 [30, 85]. В свете вышеизложенного обоснованным выглядит предположение об обусловленности проявлений толерантности и зависимости адаптивными изменениями со стороны компонентов КС [71].

Справедливость этого предположения доказывается биохимическими исследованиями. Развитие физической зависимости от ТГК сопровождается снижением связывающей активности КР в различных областях головного мозга; адаптация рецепторов в значительно большей степени проявляется по отношению к связыванию агонистов. Реакция со стороны рецепторных структур не выявляется у животных, у которых синдром отмены не был сформирован [12]. При ауторадиографическом определении у животных, хронически получавших ТГК или CP-55,940, обнаруживается снижение связывающей способности КР, при этом степень нарушения рецепции коррелирует с выраженностью толерантности к моторным

эффектам каннабиноидов [56]. Сходные изменения рецепторов наблюдаются при выработке толерантности к АЕА [67]. В основе указанных нарушений рецепции, вероятно, лежат геномные процессы, в частности, у курильщиков марихуаны с помощью полимеразной цепной реакции выявлено снижение экспрессии КР1 после митогенной стимуляции мононуклеарных клеток по сравнению со здоровыми донорами [53]. В эксперименте на животных показано, что вызванная каннабиноидами толерантность КР₁ сопровождается компенсаторным увеличением образования соответствующей мРНК [66]. Изменения со стороны рецепторов развиваются с разной скоростью в различных отделах мозга, что, вероятно, отражает региональные особенности морфофункциональной организации КС [65]. Адаптационные изменения в синапсах, связанные с уменьшением их чувствительности к каннабиноидам, могут наблюдаться уже при однократном применении ТГК, однако, имеют транзиторный характер, вызваны функциональной модификацией КР экзогенно вводимыми лигандами и исчезают в течение трех дней [49].

При однократном применении ТГК усиливает высвобождение арахидоновой кислоты и синтез эндоканнабиноидов, и этот процесс является КР-зависимым [41]. Как и ТГК, АЕА в эквивалентных концентрациях усиливает мобилизацию арахидоновой кислоты, эффект наблюдается в присутствии ингибитора ацил-КоА-трансферазы и обращается антагонистом КР₁ SR141716A [70].

При хроническом введении ТГК крысам в тканях мозга обнаруживаются изменения содержания эндоканнабиноидов, при этом эффект ТГК различен в разных областях мозга. Уровень АЕА и 2АГ в большинстве структур не изменяется под влиянием ТГК, однако их содержание в стриатуме понижается, а в лимбических структурах переднего мозга, напротив, концентрация АЕА повышается. Интересно отметить, что увеличение концентрации АЕА наблюдается в единственной структуре мозга, в которой не выявляется снижение связывающей активности КР [27]. Подобная динамика позволяет судить о том, что в рамках КС первичные адаптационные реакции развиваются со стороны специфических рецепторов.

Необходимо отметить, что трактовка результатов по действию ТГК на компоненты КС может быть в дальнейшем скорректирована, поскольку растительный каннабиноид не всегда проявляет себя как агонист КР. В ряде тестов эффекты ТГК не полностью соответствуют эффектам эндоканнабиноидов. Например, в культуре нейронов гиппокампа 2АГ и ТГК снижают уровень синаптической трансмиссии возбуждающих аминокислот, однако, если эндоканнабиноид способен полностью блокировать функцию синапсов, то действие ТГК можно квалифицировать как ингибирование, не достигающее уровня блокады. Более того, ТГК на порядок уменьшает эффективность 2АГ, что позволяет характеризовать его как частичный агонист КР [43]. Вместе с тем, совокупность имеющихся в литературе данных не оставляет сомнений в том, что адаптивные изменения КС при экзогенном применении лигандов КР являются нейрохимической основой толерантности и зависимости от каннабиноидов.

Каннабиноидная система при действии иных аддитивных средств

Являясь компонентом системы награды, эндоканнабиноиды и их специфические рецепторы могут участвовать в формировании зависимости от других аддитивных

средств. На это указывают результаты фармакологических и биохимических наблюдений, некоторые из которых цитируются ниже, а также другие данные. В частности, в популяционном генетическом исследовании определяли частотность микросателлитного полиморфизма триплета (AAT)_n гена КР1 [18]. Оказалось, что существует высокая вероятность злоупотребления наркотическими средствами у субъектов с числом повторов триплета, равным или превышающим 5; наивысшая корреляция наблюдается в отношении кокаина < амфетамина < каннабиса.

Рассмотрим вовлеченность каннабиноидных систем в механизмы действия тех аддитивных средств, для которых в литературе представлены доказательства.

Опиоиды

Исследования взаимоотношения каннабиноидов и опиоидов базируются на двойном основании: наличии в спектре фармакологической активности препаратов обеих групп обезболивающего эффекта и существовании компонентов соответствующих эндогенных систем в рамках структур, обеспечивающих подкрепляющие и аддитивные свойства. Всего лишь несколько публикаций на эту тему представлено в научной литературе.

Одно из первых указаний на возможность вовлечения общих механизмов в развитие зависимости от каннабиноидов и опиоидов касалось экспериментов, в которых было показано, что экзогенный и эндогенный лиганды КР — ТГК и АЕА — способны уменьшать выраженность синдрома отмены морфина [80]. У синтетического агониста КР СР 55,940 были обнаружены подкрепляющие свойства в тесте выработки условной реакции предпочтения места, которые обращались как специфическим антагонистом КР1 SR 141716A, так и опиоидным антагонистом налоксоном [10]. Более того, при сочетанном использовании СР 55,940 и героина не выявлялось аддитивное действие этих веществ, что указывает на вовлеченность опиоидных рецепторов. При дальнейшем изучении условной реакции предпочтения места животным, которым предварительно вводили низкие дозы каннабиноидного агониста WIN 55,212-2 ((R)-(+)-[2,3-дигидро-5-метил-3-(4-морфолинилметил)-пирроло-(1,2,3-де)-1,4-бензоксазин-6-ил]-1-нафталенилметанол), для выработки подкрепления требовались меньшие дозы морфина [48]. Синергизм морфина и эндоканнабиноидов выявлен в поведенческих экспериментах: в частности, установлено, что малые дозы АЕА усиливают ингибирующий эффект морфина на консолидацию памяти [20].

У зависимых от морфина крыс уровень эндоканнабиноида АЕА сохраняется в пределах контрольных значений; на этом фоне связывающая и функциональная активность КР1 в стволе мозга снижается [33]. Данные о редукции активности КР в головном мозге крыс после хронической интоксикации морфином и постоянстве уровня АЕА подтверждаются другим исследованием, в котором, однако, было обнаружено значительное снижение концентрации 2АГ в стриатуме, гиппокампе, лимбической области, гипоталамусе, коре головного мозга [82]. Несколько иные результаты были обнаружены Gonzalez S. и соавторами. При хронической морфинизации животных авторы наблюдали снижение каннабиноидной рецепции только базолатеральной области миндалины, тогда как в хвостатом ядре, бледном шаре, мозжечке, ядрах перегородки содержание рецепторов было повышено, что в последнем случае сопровождалось увеличением содержания

мРНК КР1 [32]. На краткосрочной модели формирования толерантности с использованием эквипотенциальных анальгетических доз морфина и его комбинации с ТГК выявлено, что опиный алкалоид вызывает развитие толерантности к обезболивающему действию опиата, сопровождающейся снижением связывающей активности опиоидных рецепторов [16]. При сочетанном применении явлений толерантности выявлено не было; не было также выявлено изменений со стороны опиоидных рецепторов, адаптация которых, как справедливо допускают авторы, лежит в основе толерантности к морфину. Вместе с тем, за пределами обсуждения остается предположение о возможной внутрисистемной регуляции ТГК как негативным аллостерическим регулятором опиоидных рецепторов. Ввиду малого количества публикаций по межсистемным влияниям опиоидов и каннабиноидов не представляется возможным сделать определенные заключения о характере такого взаимодействия, однако сам факт его существования сомнения не вызывает.

Кокаин

Приведенные выше данные генетических исследований, указывающие на возможность существования общих механизмов реализации аддиктивного потенциала каннабиноидов и кокаина, находят экспериментальное подтверждение. Синтетический агонист КР1 WIN 55,212-2 значительно ослабляет подкрепляющие свойства кокаина; эффект предотвращается специфическим антагонистом SR141716A [83]. Другой искусственно созданный каннабиноид HU210 стимулирует добровольное употребление кокаина зависимыми животными после продолжительного периода вынужденного воздержания, этот процесс также обращается SR141716A, более того, сам антагонист снижает вероятность возникновения обострений [23]. При выработке условной реакции предпочтения места у капюшонных крыс линии Листер антагонист SR141716A, подобно кокаину, демонстрирует подкрепляющие свойства, тогда как агонисты растительного и синтетического происхождения оказывают аверсивное действие [15]. Обезболивающий эффект кокаина, формируемый на центральном уровне, полностью блокируется соответствующими дозами антагониста КР1 SR141716A [28].

Вероятно, фармакологическая активность кокаина в какой-то мере реализуется с вовлечением каннабиноидергических механизмов. При хроническом введении кокаина отмечается снижение геномной активности в отношении синтеза КР1 в ядрах вентромедиального гипоталамуса и коре головного мозга, но не в гиппокампе или лимбических структурах [32]. С другой стороны, кокаин способен увеличивать содержание АЕА в стриатуме вследствие как стимуляции его синтеза, так и угнетения деградации фосфолипазой D. Фармакологические манипуляции показывают, что этот эффект может быть опосредован стимуляцией D2-, но не D1-дофаминовых рецепторов [14].

Вовлеченность дофаминовой системы в действие каннабиноидов, облегчающее последующее злоупотребление кокаином, иллюстрируется тем фактом, что кратковременное применение агониста WIN55212-2 в течение 3 дней приводит к сохраняющейся через 2 недели толерантности дофаминовых нейронов прилежащего ядра [60]. Помимо дофаминергических процессов, взаимодействие каннабиса и кокаина может реализоваться на уровне иных медиаторных систем, в частности возбуждающих

аминокислот. Синтетический каннабиноидный агонист CP 55940 и эндоканнабиноид АЕА в фармакологических экспериментах существенно уменьшают летальность от кокаина, так же как и вызванные кокаином судороги. Аналогично этому каннабиноидные агонисты, особенно АЕА, эффективно ингибируют судороги, вызванные глутаматом или НМДА, но не активными в отношении ГАМКА-рецепторов бикуккулином или производным -карболина DMCM [37].

Значимость глутаматзависимого пути фармакологической активности кокаина подчеркивается взаимовлиянием каннабиноидов и амфетаминов, точкой приложения активности которых является аллостерический у-сайт НМДА-рецепторов. Амфетамин вызывает долговременную синаптическую депрессию в миндалине. Этот эффект, на который не влияют антагонисты дофаминовых, 5-НТ1А-серотониновых или 62-адренорецепторов, блокируется антагонистом КР1 AM251 и воспроизводится агонистом WIN55212-2 или блокатором обратного захвата эндоканнабиноидов AM404 [39]. С другой стороны, самовведение животными MDMA находится под негативным тоническим контролем со стороны эндоканнабиноидов [11]. Эти результаты позволяют полагать, что, кроме дофаминовой, глутаматная система может являться фактором формирования положительного подкрепления.

Никотин

Сложность взаимоотношений медиаторных систем подчеркивается влиянием никотина на каннабиноидную систему. Хроническое введение никотина, в противоположность кокаину (см. выше), приводит к увеличению содержания АЕА в лимбических структурах. Уровень АЕА и 2 АГ также повышается в стволе мозга. В противоположность этому содержание эндоканнабиноидов снижается в гиппокампе, стриатуме и коре головного мозга. Изменения концентрации эндоканнабиноидов происходят на фоне постоянного уровня КР [32]. Подлежащие механизмы неясны; возможно, эффект связан с присущей эндоканнабиноидам активностью в отношении никотиновых рецепторов [57].

Алкоголь

Полагают, что КР1 могут играть важную роль в механизмах, регулирующих позитивные поддерживающие свойства алкоголя [52]. Антагонист КР1 SR141716A блокирует добровольное потребление алкоголя экспериментальными животными [40]. Этим наблюдениям хорошо соответствуют данные о пониженной активности КР у мышей линии DBA, известных отрицательным отношением к потреблению алкоголя в условиях свободного выбора [8]. В свою очередь, этанол влияет на параметры функционального состояния КС. При моделировании *in vitro* на клетках культуры SK-N-SH этиловый спирт вызывает увеличение образования АЕА и его предшественника N-арахидонилфосфатидилэтаноламина. Рост концентрации эндоканнабиноида становится заметным в течение суток и достигает статистических различий через 72 ч. Индуцированные этанолом изменения не зависят от внешнего уровня предшественников АЕА, однако ингибируются антагонистом КР, что вызывает предположение о компенсаторном характере реакции лигандной компоненты каннабиноидной системы в ответ на первоначальное снижение алкоголем активности КР [7]. Хроническое потребление алкоголя вызывает *in vivo*, подобно никоти-

ну, увеличение содержания АЕА в лимбических структурах [32]. Еще одна точка приложения действия этанола в пределах КС может быть связана с усилением обратного захвата АЕА, феномена не зависящего от активности деградирующих ферментов или ингибирования КР [9].

При сравнении представленных в литературе немногочисленных результатов взаимодействия аддитивных средств с каннабиноидной системой можно сделать предварительное заключение, что конкретные каннабиноидергические процессы, сопровождающие формирование зависимости и толерантности, могут варьировать от одной фармакологической группы к другой, составляя одну из биохимических основ специфических проявлений аддикции разных видов.

Ненаркотические анальгетики и каннабиноидная система

Поскольку в тетраде фармакологических эффектов каннабиноидов основное место занимает антиноцицептивное действие, естественными выглядят попытки сравнительных исследований обезболивающих препаратов, принадлежащих к разным группам. Помимо наркотических анальгетиков (см. выше) проводились сопоставления действия каннабиноидов с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Считается, что главным моментом в фармакологическом взаимодействии каннабиноидов и НПВС является снижение терапевтического потенциала последних на фоне агонистов КР [5]. Это мнение имеет экспериментальное подтверждение и вытекает из тесной химической взаимосвязи мишеней для препаратов обеих групп, где центральное место занимает арахидоновая кислота, метаболизм которой в значительной степени зависит от активности ферментов: циклооксигеназы, приводящей к образованию простагландин, и фосфолипаз D и A₂, инициирующих так называемый каскад арахидоновой кислоты с образованием ряда соединений, принадлежащих к семейству эйкозаноидов, в том числе эндоканнабиноидов [73].

Вовлеченность эндоканнабиноидов в воспалительные процессы в нервной системе подчеркивается данными об их влиянии на подвижность микроглиальных клеток [29]. Существует предположение, что эндоканнабиноиды могут влиять на синтез простагландин в ЦНС — эффект, известный в отношении каннабиноидов [62]. Возможный механизм связан с индукцией экспрессии ЦОГ-2 и соответствующим усилением синтеза простагландина E₂. Стабильный аналог анандамида R(+)-метанандамид, так же как и ТГК, вызывают указанные изменения в культуре Н4 нейтроглиомы человека. При этом эффект не обращается селективным антагонистом СВ1-рецепторов AM-251, хотя изменения блокируются специфическими ингибиторами p38 и p42/44 митогензависимых протеинкиназ. Полученные результаты указывают на возможность независимого от КР влияния каннабиноидов и их эндогенных аналогов на экспрессию ЦОГ-2 по протеинкиназному механизму. Поскольку каннабиноиды вызывают индукцию ЦОГ-2, а НПВС, напротив, ингибируют этот фермент, именно противоположное действие может обуславливать антагонистические фармакологические свойства этих препаратов.

Значимость описанного механизма представляется чрезвычайно высокой, поскольку ЦОГ считается основной мишенью для действия НПВС. Вместе с тем, в опубликованных в последнее время работах приводятся свиде-

тельства о возможном существовании других способов влияния противовоспалительных препаратов на клетки. На примере НПВС 3-дифлуорометил-1-(4-метоксибензил)-5-[4-(метилсульфинил)-фенил]-пиразола (FR140423), показано, что его обезболивающее действие может быть обусловлено активацией мет-энкефалиновой системы [54]. Действие препарата обращается при интратекальном (но не внутрижелудочковом) введении дипептида Leu-Arg, представляющего собой антагонист кинорфина — эндогенного стимулятора высвобождения мет-энкефалина. Возможный опиоидзависимый компонент в механизме действия НПВС подчеркивается результатами клинических испытаний ибупрофена, для которого продемонстрирована способность активировать систему -эндорфина; уровень этого опиоидного пептида у пациентов коррелирует с выраженностью анальгетической активности НПВС [77]. В экспериментах на крысах продемонстрирована анальгетическая эффективность НПВС нимесулида в формалиновом тесте и тесте отдергивания хвоста. При этом препарат существенно ингибирует активацию нейронов (измеряемую по индукции экспрессии генов Fos) в супраоптической ядре, вентролатеральной области серого вещества вокруг Сильвиева водопровода, голубом пятне, ядрах солитарного тракта [76].

Центральные механизмы фармакологического действия НПВС включают в себя воздействия на системы и образования мозга, имеющие отношение к формированию подкрепления. На основе этой группы препаратов могут быть созданы средства, модифицирующие развитие зависимости и толерантности к аддитивным веществам. Вероятность такого развития событий вполне реальна, тем более что в современной литературе начинают появляться экспериментальные доказательства подобных свойств у НПВС.

Заключение

Суммируя результаты приведенных исследований, которые посвящены проблемам аддикции и каннабиноидов, можно заключить, что в организме высших животных и человека существует каннабиноидная система, по морфофункциональным характеристикам являющаяся одной из медиаторных систем. В качестве эндогенных каннабиноидных агонистов выступают липиды, принимающие участие в метаболизме арахидоновой кислоты, которая представляет собой одно из ключевых соединений — регуляторов разнообразных обменных процессов. Каннабиноидные механизмы задействованы в формировании зависимости и толерантности к разным группам веществ.

Тот факт, что при хроническом употреблении каннабиноидов, опиоидов, кокаина и других стимуляторов, никотина и алкоголя происходят разные изменения функциональной активности каннабиноидной системы, свидетельствует о множественности механизмов развития зависимости, по крайней мере, в рамках каннабиноидергических процессов.

Подчас противоречивые результаты о подкрепляющих и аддитивных свойствах агонистов и антагонистов КР, а также лежащих биохимических реакциях в современных условиях малого объема соответствующей информации не позволяют предполагать перспективному созданию медикаментозных средств терапии каннабиноидной зависимости на основе химической структуры лигандов КР. Вместе с тем, ясно, что усилия следует направить на поиск соединений, повышающих проведение каннабиноидергического сигнала.

Список литературы

1. Балашов А.М. Эндогенные аллостерические регуляторы рецепторов. // Усп. физиол. наук. — 2004. — 35. — № 2. — С. 73—91.
2. Панченко Л.Ф., Балашов А.М. Аллостерические процессы при наркологической патологии. // Наркология. — 2003. — № 8. — С. 14—23.
3. Abood M.E., Martin B.R. Neurobiology of marijuana abuse// Trends Pharmacol. Sci. — 1992. — Vol. 13. — P. 201—206.
4. Aceto M.D., Scates S.M., Razdan R.K., Martin B.R. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential// J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — Vol. 287. — P. 598—605.
5. Anikwue R., Huffman J.W., Martin Z.L., Welch S.P. Decrease in efficacy and potency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by chronic delta(9)-tetrahydrocannabinol administration// J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — 303. — P. 340—346.
6. Barann M., Molderings G., Bruss M., Bonisch H., Urban B.W., Gothert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT(3A) receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site// Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 137. — P. 589—596.
7. Basavarajappa B.S., Hungund B.L. Chronic ethanol increases the cannabinoid receptor agonist anandamide and its precursor N-arachidonoylphosphatidylethanolamine in SK-N-SH cells// J. Neurochem. — 1999. — Vol. 72. — P. 522—528.
8. Basavarajappa B.S., Hungund B.L. Neuromodulatory role of the endocannabinoid signaling system in alcoholism: an overview// Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 2002. — Vol. 66. — P. 287—299.
9. Basavarajappa B.S., Saito M., Cooper T.B., Hungund B.L. Chronic ethanol inhibits the anandamide transport and increases extracellular anandamide levels in cerebellar granule neurons// Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 466. — P. 73—83.
10. Braidia D., Pozzi M., Cavallini R., Sala M. Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: interaction with the opioid system// Neuroscience. — 2001. — 104. — P. 923—926.
11. Braidia D., Sala M. Role of the endocannabinoid system in MDMA intracerebral self-administration in rats// Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 136. — P. 1089—1092.
12. Breivogel C.S., Scates S.M., Beletskaya I.O., Lowery O.B., Aceto M.D., Martin B.R. The effects of delta9-tetrahydrocannabinol physical dependence on brain cannabinoid receptors// Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 459. — P. 139—150.
13. Cadas H., Gaillet S., Beltramo M., Venance L., Piomelli D. Biosynthesis of an endogenous cannabinoid precursor in neurons and its control by calcium and cAMP// J. Neurosci. — 1996. — Vol. 16. — P. 3934—3942.
14. Centonze D., Battista N., Rossi S., Mercuri N.B., Finazzi-Agro A., Bernardi G., Calabresi P., Maccarrone M. A critical interaction between dopamine D2 receptors and endocannabinoids mediates the effects of cocaine on striatal GABAergic transmission// Neuropsychopharmacol. — 2004. — Vol. 29. — P. 1488—1497.
15. Cheer J.F., Kendall D.A., Marsden C.A. Cannabinoid receptors and reward in the rat: a conditioned place preference study// Psychopharmacology (Berl). — 2000. — Vol. 151. — P. 25—30.
16. Cichewicz D.L., Haller V.L., Welch S.P. Changes in opioid and cannabinoid receptor protein following short-term combination treatment with delta(9)-tetrahydrocannabinol and morphine// J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 297. — P. 121—127.
17. Comings D.E., Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders// Prog. Brain Res. — 2000. — Vol. 126. — P. 325—341.
18. Comings D.E., Muhleman D., Gade R., Johnson P., Verde R., Saucier G., MacMurray J. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use// Mol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 2. — P. 161—168.
19. Compton D.R., Dewey W.L., Martin B.R. Cannabis dependence and tolerance production// Adv. Alcohol Subst. Abuse. — 1990. — Vol. 9. — P. 129—147.
20. Costanzi M., Battaglia M., Rossi-Arnaud C., Cestari V., Castellano C. Effects of anandamide and morphine combinations on memory consolidation in cdl mice: involvement of dopaminergic mechanisms// Neurobiol. Learn. Mem. — 2004. — Vol. 81. — P. 144—149.
21. Costentin J. Recent neurobiological data on cannabis// Bull. Acad. Natl. Med. — 2002. — Vol. 186. — P. 319—328.
22. Cryan J.F., Gasparini F., van Hecke G., Markou A. Non-nicotinic neuropharmacological strategies for nicotine dependence: beyond bupropion// Drug. Discov. Today. — 2003. — Vol. 8. — P. 1025—1034.
23. De Vries T.J., Shaham Y., Homberg J.R., Crombag H., Schuurman K., Dieben J., Vanderschuren L.J., Schoffelmeer A.N. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking// Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 1151—1154.
24. Degenhardt L., Hall W. Cannabis and psychosis// Curr. Psychiatry Rep. — 2002. — Vol. 4. — P. 191—196.
25. Desarnaud F., Cadas H., Piomelli D. Anandamide amidohydrolase activity in rat brain microsomes. Identification and partial characterization// J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 6030—6035.
26. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain// Mol. Pharmacol. — 1988. — Vol. 34. — P. 605—613.
27. Di Marzo V., Berrendero F., Bisogno T., Gonzalez S., Cavaliere P., Romero J., Cebeira M., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J. Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats// J. Neurochem. — 2000. — Vol. 74. — P. 1627—1635.
28. Forman L.J. The effect of cannabinoid receptor antagonism with SR141716A on antinociception induced by cocaine and the NMDA receptor antagonist, MK-801// Brain Res. Bull. — 2003. — Vol. 61. — P. 153—158.
29. Franklin A., Parmentier-Batteur S., Walter L., Greenberg D.A., Stella N. Palmitoylethanolamide increases after focal cerebral ischemia and potentiates microglial cell motility// J. Neurosci. — 2003. — Vol. 23. — P. 7767—7775.
30. Frider E. Anandamides: tolerance and cross-tolerance to -9-tetrahydrocannabinol// Brain Res. — 1995. — Vol. 697. — P. 83—90.
31. Frider E. Endocannabinoids in the central nervous system—an overview// Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 2002. — Vol. 66. — P. 221—233.
32. Gonzalez S., Fernandez-Ruiz J., Sparglione V., Parolaro D., Ramos J.A. Chronic exposure to morphine, cocaine or ethanol in rats produced different effects in brain cannabinoid CB(1) receptor binding and mRNA levels// Drug Alcohol Depend. — 2002. — Vol. 66. — P. 77—84.
33. Gonzalez S., Schmid P.C., Fernandez-Ruiz J., Krebsbach R., Schmid H.H., Ramos J.A. Region-dependent changes in endocannabinoid transmission in the brain of morphine-dependent rats// Addict. Biol. — 2003. — Vol. 8. — P. 159—166.
34. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids// Neuro-Endocrinol. Lett. — 2004. — 25. — P. 14—23.
35. Gruber A.J., Pope H.G. Marijuana use among adolescents// Pediatr. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 49. — P. 389—413.
36. Hampson A.J., Bornheim L.M., Scanziani M., Yost C.S., Gray A.T., Hansen B.M., Leonoudakis D.J., Bickler P.E. Dual effects of anandamide on NMDA receptor-mediated responses and neurotransmission// J. Neurochem. — 1998. — Vol. 70. — P. 671—676.
37. Hayase T., Yamamoto Y., Yamamoto K. Protective effects of cannabinoid receptor agonists against cocaine and other convulsant-induced toxic behavioural symptoms// J. Pharm. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53. — P. 1525—1532.
38. Hollister L.E. Health aspects of cannabis// Pharmacol. Rev. — 1986. — Vol. 38. — P. 1—20.
39. Huang Y.C., Wang S.J., Chiou L.C., Gean P.W. Mediation of amphetamine-induced long-term depression of synaptic transmission by CB1 cannabinoid receptors in the rat amygdala// J. Neurosci. — 2003. — Vol. 23. — P. 10311—10320.
40. Hungund B.L., Basavarajappa B.S. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence// Alcohol Alcohol. — 2000. — Vol. 35. — P. 126—133.
41. Hunter S.A., Burstein S.H. Receptor mediation in cannabinoid stimulated arachidonic acid mobilization and anandamide synthesis// Life Sci. — 1997. — Vol. 60. — P. 1563—1573.
42. Jarrahian A., Hillard C.J. Arachidonylethanolamide (anandamide) binds with low affinity to dihydropyridine binding sites in brain membranes// Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 1997. — Vol. 57. — P. 551—554.
43. Kelley B.G., Thayer S.A. Delta 9-tetrahydrocannabinol antagonizes endocannabinoid modulation of synaptic transmission between hippocampal neurons in culture// Neuropsychopharmacol. — 2004. — Vol. 46. — P. 709—715.
44. Kozak K.R., Crews B.C., Morrow J.D., Wang L.H., Ma Y.H., Weinander R., Jakobsson P.J., Marnett L.J. Metabolism of the endocannabinoids, 2-arachidonylethanolamide and anandamide, into prostaglandin, thromboxane, and prostacyclin glycerol esters and ethanolamides// J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 44877—44885.
45. Kozak K.R., Prusakiewicz J.J., Rowlinson S.W., Schneider C., Marnett L.J. Amino acid determinants in cyclooxygenase-2 oxygenation of the endocannabinoid 2-arachidonylethanolamide// J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 30072—30077.
46. Lang W., Qin C., Lin S., Khanolkar A.D., Goutopoulos A., Fan P., Abouzid K., Meng Z., Biegel D., Makriyannis A. Substrate specificity and stereoselectivity of rat brain microsomal anandamide amidohydrolase// J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42. — P. 896—902.
47. Leggett J.D., Aspley S., Beckett S.R., D'Antona A.M., Kendall D.A. Oleamide is a selective endogenous agonist of rat and human CB1 cannabinoid receptors// Br. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 141. — P. 253—262.
48. Manzanedo C., Aguilar M.A., Rodriguez-Arias M., Navarro M., Minarro J. Cannabinoid agonist-induced sensitisation to morphine place preference in mice// Neuroreport. — 2004. — Vol. 15. — P. 1373—1377.
49. Mato S., Chevalere V., Robbe D., Pazos A., Castillo P.E., Manzoni O.J. A single in-vivo exposure to delta 9THC blocks endo-

cannabinoid-mediated synaptic plasticity// Nat. Neurosci. — 2004. — Vol. 7. — P. 585–586.

50. Maykut M.O. Health consequences of acute and chronic marijuana use// Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1985. — Vol. 9. — P. 209–238.

51. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R.. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors// Biochem. Pharmacol. — 1995. — Vol. 50. — P. 83–90.

52. Mechoulam R., Parker L. Cannabis and alcohol—a close friendship// Trends Pharmacol. Sci. — 2003. — Vol. 24. — P. 266–268.

53. Nong L., Newton C., Cheng Q., Friedman H., Roth M.D., Klein T.W. Altered cannabinoid receptor mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from marijuana smokers// J. Neuroimmunol. — 2002. — Vol. 127. — P. 169–176.

54. Ochi T., Motoyama Y., Goto T. The spinal antinociceptive effect of FR140423 is mediated through kytorphin receptors// Life Sci. — 2000. — Vol. 66. — P. 2239–2245.

55. Okamoto Y., Morishita J., Tsuboi K., Tonai T., Ueda N. Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners// J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 5298–5305.

56. Oviedo A., Glowa J., Herkenham M. Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study// Brain Res. — 1993. — Vol. 616. — P. 293–302.

57. Oz M., Ravindran A., Diaz-Ruiz O., Zhang L., Morales M. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in *Xenopus* oocytes// J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 306. — P. 1003–1010.

58. Pertwee R.G. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and rationale for clinical use// Forsch. Komplementarmed. — 1999. — Vol. 6. — Suppl. 3. — P. 12–15.

59. Piomelli D., Beltramo M., Glasnapp S., Lin S.Y., Goutopoulos A., Xie X.Q., Makriyannis A. Structural determinants for recognition and translocation by the anandamide transporter// Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 5802–5807.

60. Pistis M., Perra S., Pillolla G., Melis M., Muntoni A.L., Gessa G.L. Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons// Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 56. — P. 86–94.

61. Priller J., Briley E.M., Mansouri J., Devane W.A., Mackie K., Felder C.C. Mead ethanolamide, a novel eicosanoid, is an agonist for the central (CB1) and peripheral (CB2) cannabinoid receptors// Mol. Pharmacol. — 1995. — Vol. 48. — P. 288–292.

62. Ramer R., Brune K., Pahl A., Hinz B. R(+)-methanandamide induces cyclooxygenase-2 expression in human neuroglioma cells via a non-cannabinoid receptor-mediated mechanism// Biochem. Biophys. Res. Comm. — 2001. — Vol. 286. — P. 1144–1152.

63. Robbe D., Alonso G., Manzoni O.J. Exogenous and endogenous cannabinoids control synaptic transmission in mice nucleus accumbens// Ann. NY Acad. Sci. — 2003. — Vol. 1003. — P. 212–225.

64. Robbe D., Kopf M., Remaury A., Bockaert J., Manzoni O.J. Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 8384–8388.

65. Romero J., Berrendero F., Manzanera J., Perez A., Corchero J., Fuentes J.A., Fernandez-Ruiz J.J., Ramos J.A. Time-course of the cannabinoid receptor down-regulation in the adult rat brain caused by repeated exposure to delta9-tetrahydrocannabinol// Synapse. — 1998. — Vol. 30. — P. 298–308.

66. Romero J., Garcia-Palmero E., Castro J.G., Garcia-Gil L., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J. Effects of chronic exposure to delta9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several rat brain regions// Brain Res. Mol. Brain Res. — 1997. — Vol. 46. — P. 100–108.

67. Rubino T., Vigano D., Costa B., Colleoni M., Parolaro D. Loss of cannabinoid-stimulated guanosine 5'-O-(3-[(35)S]thiotriphosphate) binding without receptor down-regulation in brain regions of anandamide-tolerant rats// J. Neurochem. — 2000. — Vol. 75. — P. 2478–2484.

68. Russo E.B. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions?// Neuro-Endocrinol. Lett. — 2004. — Vol. 25. — P. 31–39.

69. Schmid P.C., Schwindenhammer D., Krebsbach R.J., Schmid H.H. Alternative pathways of anandamide biosynthesis in rat testes// Chem. Phys. Lipids. — 1998. — Vol. 92. — P. 27–35.

70. Shivachar A.C., Martin B.R., Ellis E.F. Anandamide- and delta9-tetrahydrocannabinol-evoked arachidonic acid mobilization and blockade by SR141716A [N-(Piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide hydrochloride]// Biochem. Pharmacol. — 1996. — Vol. 51. — P. 669–676.

71. Sim-Selley L.J. Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids// Crit. Rev. Neurobiol. — 2003. — Vol. 15. — P. 91–119.

72. Soyka M. Cannabinoids and mental health// Schmerz. — 2003. — Vol. 17. — P. 268–273.

73. Stephenson D.T., Lemere C.A., Selkoe D.J., Clemens J.A. Cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) immunoreactivity is elevated in Alzheimer's disease brain// Neurobiol. Dis. — 1996. — Vol. 3. — P. 51–63.

74. Sugura T., Kodaka T., Kondo S., Tonegawa T., Nakane S., Kishimoto S., Yamashita A., Waku K. 2-Arachidonoylglycerol, a putative endogenous cannabinoid receptor ligand, induces rapid, transient elevation of intracellular free Ca²⁺ in neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 cells// Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 229. — P. 58–64.

75. Tanda G., Goldberg S.R. Cannabinoids: reward, dependence, and underlying neurochemical mechanisms—a review of recent preclinical data// Psychopharmacology (Berl). — 2003. — Vol. 169. — P. 115–134.

76. Tassorelli C., Greco R., Sandrini G., Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia// Drugs. — 2003. — Vol. 63. — Suppl. 1. — P. 9–22.

77. Troullos E., Hargreaves K.M., Dionne R.A. Ibuprofen elevates immunoreactive beta-endorphin levels in humans during surgical stress// Clin. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 62. — P. 74–81.

78. Tyre L. Endocrine aspects of cannabinoid action in female subprimates: search for sites of action// NIDA Res. Monogr. — 1984. — Vol. 44. — P. 65–81.

79. Vaysses P.J., Gardner E.L., Zukin R.S. Modulation of rat brain opioid receptors by cannabinoids// J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1987. — Vol. 241. — P. 534–539.

80. Vela G., Ruiz-Gayo M., Fuentes J.A. Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine// Neuropharmacology. — 1995. — Vol. 34. — P. 665–668.

81. Venance L., Maldonado R., Manzoni O. Endocannabinoids in the central nervous system// Med. Sci. (Paris). — 2004. — Vol. 20. — P. 45–53.

82. Vigano D., Grazia-Cascio M., Rubino T., Fezza F., Vaccani A., Di Marzo V., Parolaro D. Chronic morphine modulates the contents of the endocannabinoid, 2-arachidonoyl glycerol, in rat brain// Neuropsychopharmacol. — 2003. — Vol. 28. — P. 1160–1167.

83. Vlachou S., Nomikos G.G., Panagis G. WIN 55,212-2 decreases the reinforcing actions of cocaine through CB1 cannabinoid receptor stimulation// Behav. Brain Res. — 2003. — Vol. 141. — P. 215–222.

84. Welch S.P., Eads M. Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems// Brain Res. — 1999. — Vol. 848. — P. 183–190.

85. Welch S.P. Characterization of anandamide-induced tolerance: comparison to delta 9-THC-induced interactions with dynorphinergic systems// Drug Alcohol Depend. — 1997. — Vol. 45. — P. 39–45.

86. Wenger T., Furst S. Role of endogenous cannabinoids in cerebral reward mechanisms// Neuropsychopharmacol. Hung. — 2004. — Vol. 6. — P. 26–29.

87. Wenger T., Moldrich G., Furst S. Neuromorphological background of cannabis addiction// Brain Res. Bull. — 2003. — Vol. 61. — P. 125–128.

88. Yamamoto T., Takada K. Role of cannabinoid receptor in the brain as it relates to drug reward// Jpn. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 84. — P. 229–236.

ALLOSTERIC REGULATION IN ADDICTIVE PROCESSES

BALASHOV A.M. M.D., Ph.D., deputy director of Moscow Scientific Research Institute for Psychiatry, Federal Agency of Health and Social Development of Russia

The diversity of pharmacological effects produced by cannabinoids includes dependence/tolerance development. The main target for cannabis alkaloids is the cannabinoidergic system including specific receptors, their endogenous ligands, and certain enzymes. Adaptive changes in cannabinoid system caused by chronic cannabis use are the neurochemical bases for cannabinoid dependence/tolerance formation. As a part of "reward system" the cannabinoidergic transmission involves in addictive properties of other drugs.