

Изучение природных соединений, имитирующих действие марихуаны в головном мозге, поможет ученым не только понять природу боли, тревоги, фобий и других нарушений, но и разработать новые подходы к их лечению.

Роджер Найколл,
Брэдли Элджер

Марихуана **Мозга,** или новая сигнальная система

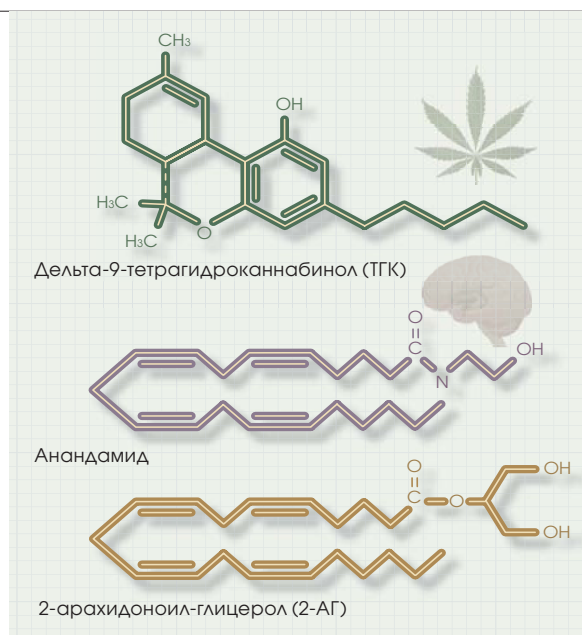
Марихуана – вещество со сложной судьбой. У одних людей она ассоциируется с образом застывшего в свинцовом ступоре наркомана, у других – с приятной релаксацией, помогающей снять напряжение от бешеного темпа жизни, у третьих – с надеждой избавиться от мучительной хронической боли. Каждый человек испытал на себе ее действие: наш головной мозг вырабатывает собственную «марихуану» – химические соединения эндоканнабиноиды, обязанные своим названием латинскому названию конопли посевной (*Cannabis sativa*).

Изучение эндоканнабиноидов в последние годы привело к удивительным открытиям. Исследователи, к примеру, обнаружили в мозге совершенно новую сигнальную систему, о существовании которой еще 15 лет назад никто и не подозревал. Понимание механизмов ее деятельности может привести к разработке новых методов лечения тревоги, боли, тошноты, тучности, травм головного мозга и многих других нарушений.

Бурное прошлое

Марихуана и ее разнообразные *alter ego* (банг, гашиш и др.) – наиболее употребляемые в мире психоактивные продукты. В различных культурах коноплю и марихуану использовали по-разному. Хотя обезболивающие и психоактивные свойства марихуаны были хорошо известны в Древнем Китае, коноплю выращи-

Несмотря на значительные различия в структуре молекул, образующийся в конопле ТГК и вырабатываемые организмом животных анандамид и 2-АГ способны активировать одни и те же рецепторы головного мозга (CB1).



вали здесь в основном ради волокон для изготовления веревок и тканей. С этой же целью ее культивировали и в Древней Греции и Древнем Риме. Однако в других странах прежде всего ценились наркотические свойства марихуаны. Так, в Индии конопля была непременной участницей религиозных церемоний. В Средние века ее широко использовали в арабских странах, в XV веке в Ираке с ее помощью лечили эпилепсию, а в Египте применяли как опьяняющее средство. В этом качестве ее начали использовать и европейцы после завоевания Наполеоном Египта. Во времена работорговли конопля попала из Африки в Мексику, на острова Карибского моря и в Южную Америку.

В США марихуану начали употреблять сравнительно недавно. Во второй половине XIX и в начале XX в. препараты из конопли, применявшиеся для лечения мигрени, язвы желудка и многих других заболеваний, продавались без ограничений. Благодаря мексиканским иммигрантам с ее наркотическими свойствами познакомились жители Нового Орлеана и других крупных городов, где особую популярность она завоевала в среде джазовых музыкантов. В начале 1930-х гг. против «марихуановой дури» было проведено несколько мощных лоббистских кампаний, и в 1937 г. конгресс США вопреки рекомендациям Американской медицинской ассоциации принял закон, облагавший торговлю марихуаной такими высокими налогами, что ее использование фактически оказалось под запретом. С тех пор она остается в американском обществе одним из самых «противоречивых» лекарственных препаратов. Несмотря на все попытки изменить юридический статус марихуаны, она (наряду с героином и ЛСД) продолжает фигурировать в федеральном перечне опасных и терапевтически бесполезных веществ.

А между тем марихуана, без сомнения, вызывает и благотворные

ОБЗОР

МАРИХУАНА ГОЛОВНОГО МОЗГА

- Марихуана влияет на поведение, воздействуя на рецепторы эндоканнабиноидов – соединений, вырабатываемых головным мозгом.
- Эндоканнабиноиды принимают участие в регуляции боли, тревоги, аппетита, рвоты и некоторых других физиологических функций. Многообразие реакций, возникающих при употреблении марихуаны, можно объяснить широким спектром действия эндоканнабиноидов.
- По мнению ученых, создание препаратов, способных имитировать благотворное действие марихуаны, поможет в разработке новых подходов к лечению многих заболеваний.

Марихуана, наркотическое вещество, получаемое из конопли посевной (*Cannabis sativa*), связывается рецепторами собственных каннабиноидов головного мозга во многих его отделах (некоторые из них показаны на

рисунке внизу). Создание препаратов, способных прицельно воздействовать на определенные структуры головного мозга, позволит избирательно корректировать те или иные физиологические функции.

ГИПОТАЛАМУС

Регулирует аппетит, уровень гормонов в крови и половое поведение

БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ

Контролируют движения, а также участвуют в планировании, инициации и завершении действий

МИНДАЛИНА

Отвечает за возникновение тревоги, эмоций и страха

СТВОЛ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СПИННОЙ МОЗГ

Контролируют рвотный рефлекс и восприятие боли

КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

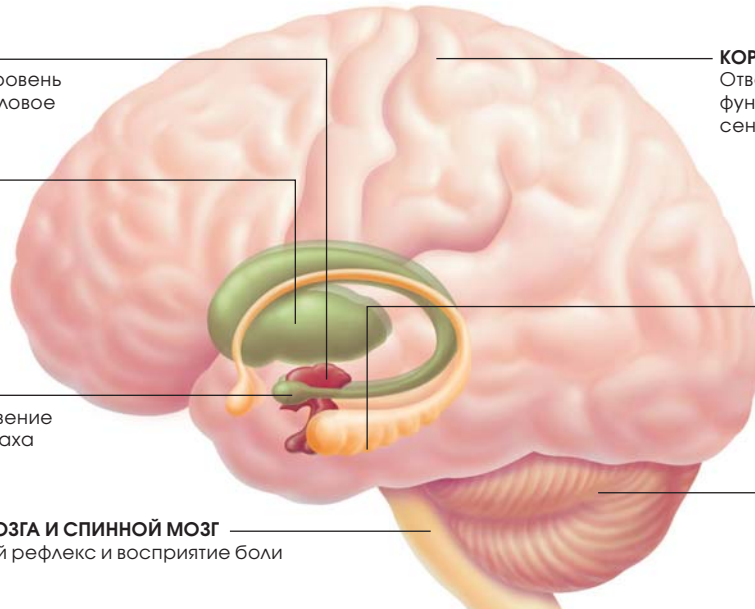
Отвечает за высшие когнитивные функции и интеграцию сенсорной информации

ГИППОКАМП

Участвует в процессах памяти и обучения

МОЗЖЕЧОК

Центр управления и координации движений



терапевтические эффекты. Она облегчает боль, снимает тревогу, предотвращает гибель поврежденных нейронов, подавляет рвоту и усиливает аппетит, улучшая тем самым состояние раковых больных, страдающих значительной потерей веса вследствие химиотерапии.

Каннабиноиды и их рецепторы

Для понимания механизмов столь разнообразного действия марихуаны ученым потребовалось много времени. В 1964 г. Рафаэл Мехулам (Raphael Mechoulam) из Еврейского университета в Иерусалиме установил, что соединением, ответственным практически за все фармакологические эффекты марихуаны, служит дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК). Перед исследователями встала задача идентифицировать рецепторы, связывающие ТГК.

Рецепторы – это белки, расположенные на поверхности всех клеток организма (в том числе и нейронов), способные распознавать специфические молекулы, связывать их и вызывать соответствующие изменения в клетке. Одни рецепторы

снабжены заполненными водой порами (каналами), по которым ионы химических веществ проникают внутрь клеток или выходят из них наружу, изменяя величину электрических потенциалов внутри и снаружи клетки.

Рецепторы другого типа лишены ионных каналцев, но сопряжены с особыми G-белками. Их активация вызывает в клетках сложные каскады сигнальных биохимических реакций, нередко приводящих к изменению проницаемости ионных каналов.

В 1988 г. Эллин Хаулетт (Allyn S. Howlett) из Университета в Сент-Луисе пометила радиоактивной меткой одно из химических производных ТГК, ввела его крысам и обнаружила, что оно взаимодействует с молекулярными структурами мозга, получившими название каннабиноидных рецепторов *CB1*. (Позднее были открыты каннабиноидные рецепторы другого типа, *CB2*, функционирующие за пределами головного и спинного мозга и связанные с иммунной системой.)

Вскоре ученые обнаружили, что *CB1* – одни из самых многочислен-

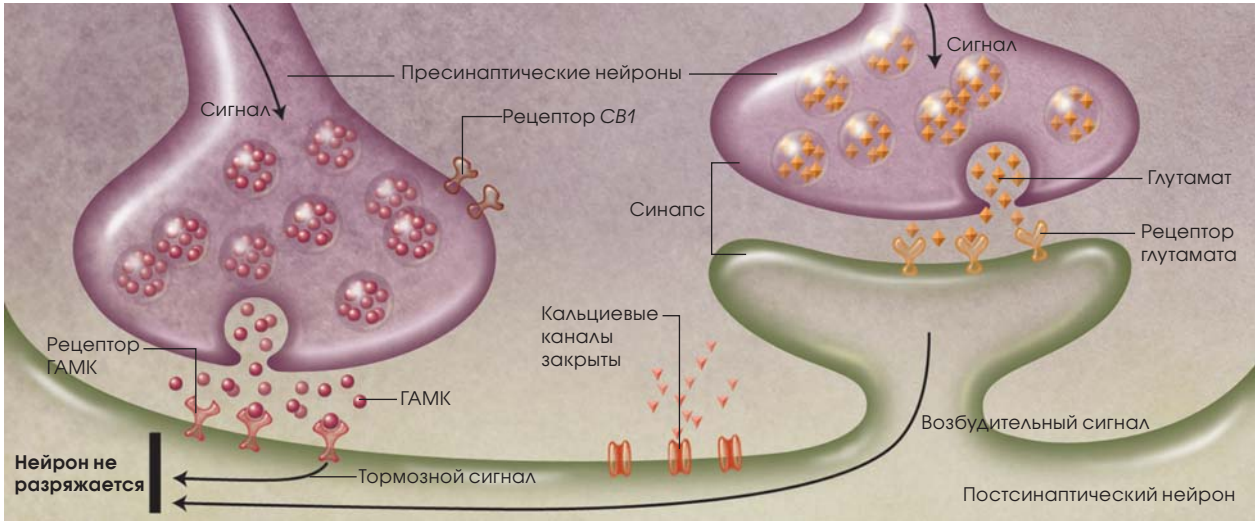
ных рецепторов мозга, сопряженных с G-белком. Наиболее высокая их плотность выявлена в коре больших полушарий, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке, базальных ганглиях, мозговом стволе, спинном мозге и миндалине. Такое распределение *CB1* хорошо объясняет многообразие эффектов марихуаны. Психоактивное действие вещества связано с его влиянием на кору больших полушарий. За ухудшение памяти у курильщиков марихуаны отвечает гиппокамп – мозговая структура, участвующая в формировании следов памяти. Нарушение двигательных функций развивается в результате воздействия марихуаны на мозговые центры двигательного контроля. В стволе мозга и спинном мозге она вызывает облегчение боли (ствол мозга, кроме того, контролирует рвотный рефлекс). Гипоталамус участвует в регуляции аппетита, а миндалина – эмоциональных реакций. Таким образом, разнообразие воздействия марихуаны связано с ее влиянием на основные структуры мозга.

Исследования Тамаша Фройнда (Tamas F. Freund) из Института ▶

РЕТРОГРАДНАЯ ПЕРЕДАЧА СИГНАЛОВ

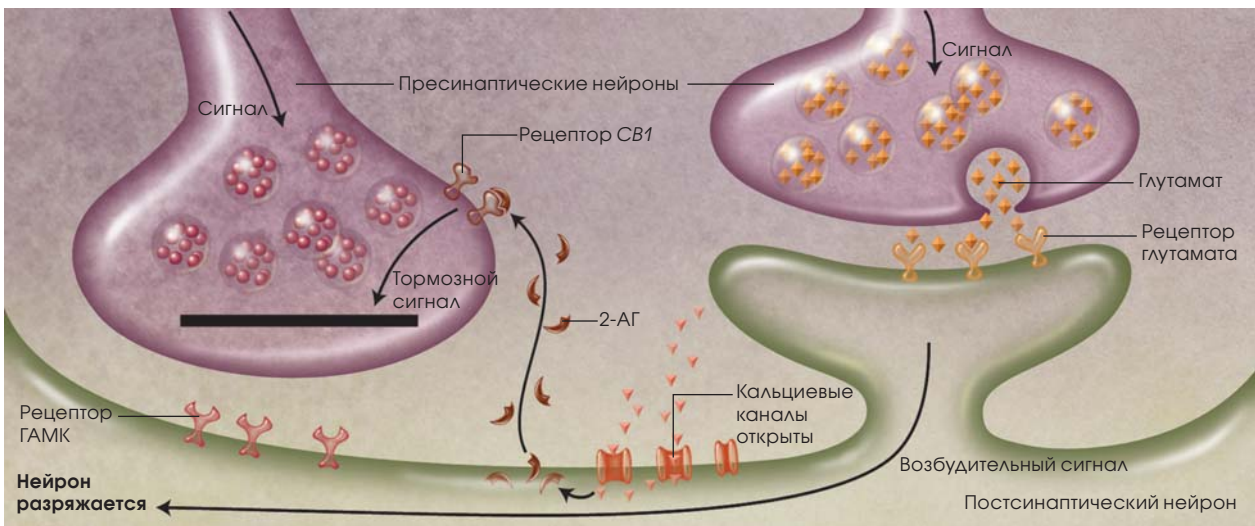
Ученые обнаружили, что эндогенные каннабиноиды (эндоканнабиноиды) участвуют в ретроградной передаче нервных сигналов, т.е. в прежде неизвестном способе взаимодействия нервных клеток в головном мозге. Эндоканнабиноиды диффундируют не от пресинаптического к постсинаптическому нейрону, а в обратном направлении.

Эндоканнабиноид 2-АГ, высвобожденный постсинаптическим нейроном, может, к примеру, заставить пресинаптический нейрон ослабить выброс тормозного нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) к постсинаптической клетке (см. рисунки внизу).



Если ГАМК, выброшенная пресинаптическим нейроном, воздействует на пресинаптическую клетку одновременно с возбудительным сигналом, опосредуемым, к примеру, нейротрансмиттером глутаматом (верхний рисунок), то она может подавить импульсацию постсинаптического нейрона. Но когда изменение уровня кальция в постсинаптическом нейроне стимулирует выработку 2-АГ (нижний рисунок),

этот эндоканнабиноид начинает диффундировать к рецепторам *CB1*, находящимся на ГАМК-высвобождающей клетке. В результате выброс ГАМК прекращается, что позволяет возбудительным сигналам активировать постсинаптический нейрон. Этот феномен получил название депрессии торможения, вызванной деполяризацией (*depolarization-induced suppression of inhibition, DSI*).



экспериментальной медицины Венгерской академии наук в Будапеште и Кеннета Макки (Kenneth P. Mackie) из Вашингтонского университета показали, что каннабиноидные рецепторы встречаются лишь на нейронах определенного типа, причем их расположение носит весьма своеобразный характер.

CB1 сосредоточены на нейронах, высвобождающих гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) – главный тормозный нейротрансмиттер головного мозга (под влиянием ГАМК нервные клетки прекращают генерировать электрические импульсы). Особенно плотно *CB1* распределены около синапсов – области контакта

двух нейронов. Такое расположение каннабиноидных рецепторов заставило ученых предположить, что они участвуют в передаче нервных сигналов через ГАМК-синапсы. Но зачем сигнальной системе головного мозга нужен рецептор, вызывающий вещество растительного происхождения?

Уроки опиия

Такой же вопрос возник и в 1970-е гг. в связи с морфином – соединением, получаемым из мака и связываемым в мозге опиатными рецепторами. Было обнаружено, что человеческий мозг вырабатывает собственные опиоиды – эндорфины и энкефалины. А морфин попросту «оккупирует» рецепторы собственных опиоидов мозга.

Исследователи предположили, что нечто похожее может происходить и с ТГК и каннабиноидными рецепторами. В 1992 г., спустя 28 лет после идентификации ТГК, Мехулам показал, что головной мозг вырабатывает жирную кислоту, которая способна связываться с рецепторами *CB1* и имитировать все известные эффекты марихуаны. Ученый назвал это соединение анандамидом (от санскритского слова «ананда» – блаженство). Позднее Дэниел Пьемелли (Daniele Piomelli) и Нефи Стелла (Nephi Stella) из Калифорнийского университета в Ирвине обнаружили еще один липид с такими же свойствами, 2-арахидоноил-глицерол (2-АГ), содержание которого в некоторых отделах головного мозга оказалось даже более высоким, чем анандамида. Эти два соединения и представляют собой главные эндогенные каннабиноиды головного мозга, или эндоканнабиноиды. Марихуана, обладая большим химическим сходством с эндоканнабиноидами, способна активировать каннабиноидные рецепторы мозга.

Обычные нейротрансмиттеры – это растворимые в воде вещества, хранящиеся в крошечных пузырьках в тонких окончаниях аксона (пресинаптических терминалах). Когда нейрон генерирует импульс, посылая по аксону электрический сигнал к пресинаптическим терминалам, нейротрансмиттеры высвобождаются из пузырьков, диффундируют через узкое межклеточное пространство (синаптическую щель) и взаимодействуют с рецепторами на поверхности ней-

рона-реципиента (постсинаптического нейрона). Эндоканнабиноиды же представляют собой жиры, которые не накапливаются в синаптических пузырьках, а быстро синтезируются из компонентов клеточной мембраны. При повышении уровня кальция в нейроне или активации определенных рецепторов, сопряженных с *G*-белком, они высвобождаются наружу из всех частей клеток.

Необычные нейротрансмиттеры каннабиноиды в течение многих лет оставались для ученых неразрешимой загадкой: было совершенно непонятно, какие функции они выполняют. Ответ на вопрос был получен в начале 1990-х гг. довольно неожиданным образом. Когда один из авторов этой статьи (Б. Элджер) и его коллега по медицинской школе Мэрилендского университета Томас Питлер (Thomas A. Pitler) изучали пирамидные нейроны гиппокампа, они наблюдали необычное явление. После кратковременного увеличения концентрации кальция внутри клеток тормозные сигналы, поступающие к ним от других нейронов в виде ГАМК, почему-то ослабевали.

Аналогичный феномен наблюдал и Ален Марти (Alain Marti) из лаборатории физиологии головного мозга Университета Рене Декарта в Париже, изучая нейроны мозжечка. Столь необычное поведение нервных клеток наводило на мысль, что нейроны, получающие нервные сигналы, каким-то образом влияют на нейроны, посылающие сигналы. А ведь в начале 1990-х гг. нейрофизиологам было известно, что нервные сигналы в зрелом мозге передаются через синапсы только в одном направле-

нии: от пресинаптического нейрона к постсинаптическому.

Новая сигнальная система мозга

Ученые приступили к изучению феномена. Они назвали его депрессией торможения, вызванной деполаризацией (*depolarization-induced suppression of inhibition, DSI*). Было сделано предположение, что для возникновения *DSI* из постсинаптического нейрона должен высвободиться какой-то неизвестный посредник, который должен достичь пресинаптического нейрона, выделяющий ГАМК, и подавить ее высвобождение.

Такая ретроградная передача нервных сигналов до сих пор отмечалась только в развивающейся нервной системе. Если она участвует и во взаимодействии зрелых нейронов, не исключено, что она играет важную роль во многих процессах, происходящих в головном мозге. Ретроградная сигнализация, к примеру, может облегчать те формы нейронной переработки информации, осуществление которых с помощью обычной синаптической передачи представляется проблематичным или вообще невозможным. Становится ясно, какую важность для нейрофизиологии имело выяснение природы ретроградного сигнала. Но какие бы вещества ученые ни испытывали на роль его посредника, ни одно из них не оправдывало их ожиданий.

В 2001 г. один из авторов этой статьи (Р. Найколл) вместе с Рейчелом Уилсоном (Rachel I. Wilson) из Калифорнийского университета в Сан-Франциско обнаружили, что всем критериям таинственного ▶

ОБ АВТОРАХ:

Роджер Найколл (Roger A. Nicoll), профессор фармакологии Калифорнийского университета, и **Брэдли Элджер** (Bradley E. Alger), профессор физиологии и психиатрии медицинской школы Мэрилендского университета, член Национальной академии наук и лауреат премии им. Генриха Виланда, сотрудничают с конца 1970-х гг.



Многие раковые больные (вверху) курят марихуану, пытаясь избавиться от тошноты, вызванной химиотерапией. Препараты, усиливающие или блокирующие эффекты собственных каннабиноидов мозга, могут использоваться для лечения самых разных расстройств и недугов.

Тревога.

Хроническая тревога и посттравматический стресс связаны с недостаточным количеством эндоканнабиноидных рецепторов или со слишком низкой выработкой эндоканнабиноидов в головном мозге. Для облегчения такого состояния ученые пытаются создать препараты, предотвращающие разрушение анандамида.

Тучность и расстройства аппетита.

Противорвотный препарат дронабинал – каннабиноидное соединение, стимулирующее аппетит у больных с ослабленным иммунитетом. Исследователи предполагают, что его антагонисты (соединения, блокирующие каннабиноидные рецепторы) могут подавлять аппетит. Одно из таких соединений успешно прошло клинические испытания, однако, к сожалению, вызывало многочисленные побочные эффекты.

Тошнота.

В продаже уже имеется несколько препаратов (дронабинал, набилон и др.), напоминающих молекулярной структурой активный компонент марихуаны (ТГК) и снимающих тошноту, связанную с химиотерапией.

Неврологические нарушения.

Дофамин (нейротрансмиттер, тесно связанный с чувством удовольствия и двигательным поведением) стимулирует высвобождение эндоканнабиноидов. Регулируя их активность в головном мозге, ученые пытаются разработать новые подходы к лечению болезни Паркинсона, наркомании и других расстройств, связанных с дофаминовой системой мозга.

Боль.

В некоторых болевых центрах головного мозга выявлено повышенное содержание каннабиноидных рецепторов. Препараты, способные взаимодействовать с ними, могли бы облегчить хроническую боль.

посредника отвечает один из эндоканнабиноидов (2-АГ). Исследователи выявили, что соединение, блокирующее каннабиноидные рецепторы на пресинаптической клетке, препятствует развитию *DSI*, и, наоборот, соединения, активирующие рецепторы *CBI*, имитируют этот феномен. Вскоре было показано, что у мышей, лишенных каннабиноидных рецепторов, никогда не возникает и *DSI*. Ученые пришли к выводу, что рецепторы на пресинаптических терминалах ГАМК-нейронов предназначены для обнаружения каннабиноидов, высвобождающихся из мембран соседних постсинаптических клеток, и последующего с ними взаимодействия.

В скором времени стало ясно, что *DSI* – важный компонент деятельности мозга. Преходящая депрессия-торможение усиливает длительную потенциацию, т.е. процесс

усиления синапсов, благодаря которому происходит запоминание информации. Запоминание и передачу информации нередко опосредуют небольшие группы нейронов, а не крупные нейронные популяции, и эндоканнабиноиды как нельзя лучше подходят для воздействия на маленькие ансамбли нервных клеток. Будучи жирорастворимыми соединениями, они не могут диффундировать в водной среде на какое-либо значительное расстояние, а эффективные механизмы поглощения и разрушения ограничивают их активность коротким интервалом времени. Таким образом, *DSI* представляет собой кратковременный локальный феномен, позволяющий отдельным нейронам на небольшое время отсоединиться от своих соседей и кодировать поступающую к ним информацию.

Последние открытия проливают свет на связь между нейрональ-

ми эффектами эндоканнабиноидов и их поведенческим и физиологическим действиями. Исследователи, изучающие физиологические механизмы тревоги, обычно вырабатывают у грызунов условно-рефлекторную связь между каким-нибудь раздражителем (сигналом) и фактором, вызывающим у животных страх. Во время такой процедуры нередко используется звук в сочетании с непродолжительным раздражением лапок грызуна слабым электрическим током. Через некоторое время, услышав звук, животное замирает в ожидании электрического удара. Если же звук раз за разом не сопровождается электро-болевым раздражением, оно перестает его бояться: выработанный условный рефлекс угасает. В 2003 г. Джованни Марсикано (Giovanni Marsicano) из Института психиатрии им. Макса Планка в Мюнхене показал, что мыши, в мозге которых отсутство-

вали *CB1*, быстро научились бояться звука, чреватого болевым раздражением лап, но, в отличие от животных с интактными *CB1*, не могли освободиться от страха, когда звук переставал сочетаться с болью.

Результаты подобных исследований показывают, что эндоканнабиноиды играют важную роль в устранении отрицательных эмоций и боли, связанных с прошлым опытом. Не исключено, что аномально низкое количество каннабиноидных рецепторов или недостаточное высвобождение эндогенных каннабиноидов в головном мозге связаны с синдромом посттравматического стресса, фобиями и некоторыми формами хронической боли. Такое предположение подтверждает факт, что некоторые люди курят марихуану, чтобы снять тревогу. Кроме того, вполне вероятно, что синтетические аналоги эндоканнабиноидов могли бы помочь людям освободиться от неприятных воспоминаний, когда сигналы, которые они привыкли ассоциировать с болью и опасностью, приобретают в реальной жизни совершенно иное значение.

Новые терапевтические подходы

Несмотря на то что физиологическое действие «собственной марихуаны мозга» изучено еще недостаточно, ученые уже задумываются над разработкой новых препаратов, основанных на использовании целебных свойств конопли. В продаже уже имеются набилон, дронабинал и некоторые другие синтетические аналоги ТГК, которые устраняют тошноту, вызываемую химиотерапией, и улучшают аппетит у больных СПИДом. Другие каннабиноиды облегчают боль при многочисленных заболеваниях. Кроме того, один из антагонистов *CB1* (веществ, блокирующих и выводящих из строя эти рецепторы) хорошо проявил себя в ряде клинических испытаний при лечении тучности и ожирения. Однако эти лекарства не обладают

Индийские факиры готовят банг и ганджу (рисунок середины XVIII в.). История марихуаны уходит корнями в глубь веков: первые упоминания о ее медицинском применении содержатся в древних китайских и египетских текстах.

Идентификация активного компонента марихуаны, ТГК, привела к открытию собственной «марихуаны» головного мозга – эндоканнабиноидов.



специфичностью в отношении тех отделов мозга, деятельность которых нуждается в корректировке. Напротив, они воздействуют на самые разные мозговые структуры, вызывая головокружение, сонливость, рассеянность и расстройство мыслительной деятельности.

Проблему можно было бы решить, повысив роль эндогенных каннабиноидов организма. При этом их уровень можно было бы повышать только в тех отделах мозга, где они нужны в данный момент времени, не вызывая побочных эффектов вследствие поголовной активации мозговых каннабиноидных рецепторов. В настоящее время разрабатываются препараты, препятствующие разрушению эндоканнабиноида анандамида после его высвобождения из нервных клеток. Чем медленнее будет разрушаться анандамид, тем продолжительнее окажется его успокаивающее действие.

В одних отделах мозга преобладающим эндоканнабиноидом служит анандамид, в других – 2-АГ. Изучение химических путей образования этих эндоканнабиноидов может привести к созданию препаратов, избирательно воздействующих на то или иное соединение. Известно также, что эндоканнабиноиды вырабатываются только в том случае, если нейроны разряжаются не одиночными импульсами, а сериями из 5–10 разрядов. Поэтому можно было бы разрабо-

тать лекарственные средства, изменяющие характер импульсации нервных клеток, а следовательно, и интенсивность высвобождения эндоканнабиноидов. Ведь были же созданы противосудорожные препараты, подавляющие нейронную сверхактивность, связанную с развитием эпилептических припадков, но не влияющие на нормальную электрическую активность мозга.

Изучение действия марихуаны чудесным образом привело исследователей к открытию эндоканнабиноидов. Рецепторы *CB1*, похоже, имеются у всех позвоночных животных, а значит – биохимические и физиологические системы, использующие собственные марихуаноподобные соединения мозга, существуют уже 500 млн. лет. За это время эндоканнабиноиды приспособились выполнять в организме многочисленные, подчас очень непростые функции. В последние годы нам стали понятны лишь некоторые из них. Эндоканнабиноиды не влияют на возникновение страха, но необходимы для его преодоления, они не воздействуют на способность принимать пищу, но изменяют аппетит и т.д. Их присутствие в структурах мозга, связанных со сложным двигательным поведением, мышлением, обучением и памятью, заставляет предполагать, что эволюция наделила этих загадочных посредников головного мозга и многими другими замечательными способностями. ■