

**Wydział Farmaceutyczny
Z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

Rafał Kossakowski

**Wpływ kannabidiolu na układ krążenia uśpionych szczurów
normotensyjnych i ze spontanicznym nadciśnieniem**

Rozprawa na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauk farmaceutycznych
Białystok 2020

Promotor pracy: **prof. dr hab. Barbara Malinowska**
Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Kannabidiol (CBD) jest naturalnym fitokannabinoidem występującym w roślinach z rodzaju *Cannabis*. Podobnie jak Δ^9 -tetrahydrokannabinol, cechuje się szeroką aktywnością biologiczną, jednak w odróżnieniu od niego nie posiada właściwości psychoaktywnych. Kannabidiol wykazuje właściwości przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwdrgawkowe, łagodzące nudności i wymioty, anksjolityczne, przeciwpsychotyczne czy przeciwniedokrwienne, przez co znalazł zastosowanie w leczeniu między innymi lekoopornej odmiany padaczki (również u dzieci), spastyczności u chorujących na stwardnienie rozsiane, nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii czy bólu neuropatycznego. Przeprowadzone do tej pory nieliczne badania dotyczące wpływu CBD na układ krążenia nie są niestety jednoznaczne. Ponadto nie dokonano dotychczas oceny aktywności CBD w nadciśnieniu. Z kolei doświadczenia *in vitro* z wykorzystaniem komórek jajowych żaby wykazały zdolność kannabidiolu do hamowania funkcji receptorów 5-HT₃ oraz pobudzania receptorów TRPV1 transfekowanych na komórkach HEK-293. Pobudzenie tych receptorów na aferentnych zakończeniach nerwu błędnego w sercu leży u podstaw odruchu Bezolda-Jarisha.

Celem mojej pracy była ocena wpływu CBD na podstawowe parametry układu krążenia – częstość akcji serca (HR) oraz ciśnienie tętnicze krwi skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) u uśpionych szczurów normotensyjnych (WKY) i z nadciśnieniem spontanicznym (SHR) jak również analiza jego wpływu na odruch Bezolda-Jarisha zachodzący za pośrednictwem receptorów TRPV1 i serotoninowych 5-HT₃.

Doświadczenia przeprowadzono na szczurach poddanych anestezji uretanowej oraz dodatkowo odrdzienionych, co umożliwiło badanie jedynie odpowiedzi obwodowej. U szczurów uśpionych CBD podawany w jednej dawce na szczura w szybkiej iniekcji

dożylniej indukował gwałtowny, zależny od dawki (3, 10 i 30 mg/kg) odruchowy spadek HR, SBP i DBP, silniejszy u SHR niż WKY. Reakcja znoszona była przez obustronne przecięcie nerwów błędnych, a ponadto w odniesieniu do HR była hamowana w obecności antagonisty receptorów TRPV1 kapsazepiny oraz niemal całkowicie znoszona w wyniku podania temu samemu szczurowi wcześniejszej dawki CBD. Dodatkowo CBD 10 mg/kg hamował odruch Bezolda-Jarisha stymulowany za pośrednictwem agonisty receptorów serotoninowych 5-HT₃ fenylobiguanidu, ale nie modyfikował analogicznego odruchu indukowanego za pomocą agonisty receptorów TRPV1 kapsaicyny. U szczurów odrdzienionych CBD stymulował silny zależny od dawki (1, 3, 10 mg/kg) wzrost HR i SBP z jednoczesnym spadkiem DBP. Otrzymana reakcja występowała niezależnie od obustronnego wycięcia nadnerczy. Ponadto w przypadku HR i SBP była silnie hamowana w obecności nieselektywnego antagonisty receptorów β -adrenergicznych propranololu. Z kolei inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny dezypramina poza ograniczeniem przyrostu HR i SBP nasilał otrzymywane spadki DBP. Doświadczenia *in vitro* wykazały zdolność CBD do zmniejszenia siły skurczu izolowanych przedsionków serca.

Podsumowując kannabidiol indukuje odruch Bezolda-Jarisha za pośrednictwem receptorów TRPV1 (wykazując zjawisko tachyfilaksji), natomiast hamuje analogiczną reakcję zachodzącą za pośrednictwem receptorów serotoninowych 5-HT₃. Uzyskany za pośrednictwem CBD odruch Bezolda-Jarisha jest silniejszy w przypadku SHR niż WKY. Ponadto CBD wykazuje obwodową aktywność sympatomietyczną, wazodylatacyjną oraz ujemny efekt inotropowy.