МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ
Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій
Кафедра промислової фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

Терпенові сполуки *Cannabis sativa* L. у складі лікарських засобів з ноотропною дією

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МгХФ-23
Козаченко В.О.

Науковий керівник
к.б. н., доц., Нікітіна О.О.

Рецензент
к. х. н., доц., Кузьміна Г.І.

Київ 2024 - рік

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри ПФ
д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ

“__” листопада 2024 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Козаченко Вікторії Олександрівні

1. Тема кваліфікаційної роботи «Терпенові сполуки Cannabis sativa L. у складі лікарських засобів з ноотропною дією»

Науковий керівник роботи Нікітіна Ольга Олександрівна, к.б.н., доцент
затверджені наказом вищого навчального закладу від “03 ” вересня 2024 р. № 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: статті та огляди, монографії, науково-інформаційні джерела, присвячені аналізу та оцінці терпенових сполук *C. sativa* у складі лікарських засобів з ноотропною дією. Дані електронних баз: Scopus, PubMed, Web of Science – для пошуку наукових публікацій щодо хімічного складу коноплі посівної та біологічної активності канабіноїдів, особливостей фармакодинаміки, фармакокінетики та доцільність їх поєднання для лікування захворювань невротичного спектру. Каталоги технологічного обладнання.

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати): проаналізовано фармакологічний профіль непсихоактивних канабіноїдів, наведено їх структуру і роль в ендоканабіноїдній системі. Вивчено структуру летких терпенів та їх антимікробні властивості.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

5.Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Нікітіна О.О., *к.б.н., доцент*		
Розділ 2	Нікітіна О.О., *к.б.н., доцент*		
Розділ 3	Нікітіна О.О., *к.б.н., доцент*		
Висновок	Нікітіна О.О., *к.б.н., доцент*		

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1.	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	
2.	Розділ 1. Літературний огляд	24.09.2024- 07.10.2024	
3.	Розділ 2. Експериментальна частина	08.10.2024 – 15.10.2024	
4.	Розділ 3. Проєкт виробництва лікарського засобу на основі екстракту черемхи для лікування артеріальної гіпертензії	16.10.24 – 30.10.24	
5.	Висновки	31.10.24 – 04.11.2024	
6.	Оформлення (чистовий варіант)	05.11.2024 – 19.11.2024	
7.	Подача кваліфікаційної роботи (проєкту) науковому керівнику для відгуку (за 14 днів до захисту)	20.11.24- 21.11.24	
8.	Подача кваліфікаційної роботи (проєкту) для рецензування (за 12 днів до захисту)	21.11.2024- 22.11.2024	
9.	Перевірка кваліфікаційної роботи (проєкту) на наявність ознак плагіату (за 10 днів до захисту)	22.11.2024 - 25.11.2024	
10.	Подання кваліфікаційної роботи (проєкту) на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	

З завданням ознайомлений:

Студент _____ Вікторія КОЗАЧЕНКО

Науковий керівник роботи _____ Ольга НІКІТІНА

АНОТАЦІЯ

Козаченко В.О. Терпенові сполуки *Cannabis sativa* L. у складі лікарських засобів з ноотропною дією. – Рукопис.

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Кваліфікаційну роботу присвячено вивченню складу і терапевтичного потенціалу терпенових сполук *Cannabis sativa* L., їх ролі в прояві лікувальних властивостей препаратів на основі канабісу та оцінці перспектив використання терпенових сполук каннабіноїдів у складі лікарських засобів з ноотропною дією.

В ході виконання роботи проаналізовано фармакологічний профіль непсихоактивних канабіноїдів, які належать до класу терпенофенолів, наведено їх структуру і роль в ендоканабіноїдній системі. Вивчено структуру летких терпенів та їх антимікробні властивості. Встановлено відмінності між сортами канабісу за профілем конкретних терпенових сполук. Докладно розглянуто терпеноїди коноплі: β-мірцен, β-оцимен, α- і β-пінен, β-каріофілен, гумулен, що присутні у всіх сортах *C. sativa*. Наведено механізми їх фармакологічної дії, експериментальні і доклінічні випробування. Доведено, що поєднання терпенових сполук каннабіноїдів з тетрагідроканабінолом, канабідіолом та іншими ноотропами значно потенціює дію обох засобів та є перспективним направлення для подальших досліджень і використання у фармацевтичній промисловості. Розроблено технологію комбінованого лікарського засобу з ноотропною дією.

Ключові слова: *терпенові сполуки, каннабіноїди, ноотропи, каннабідіол, тетрагідроканабінол, комбінований лікарський засіб.*

ABSTRACT

Kozachenko V.O. Terpene compounds of Cannabis sativa L. in the composition of drugs with nootropic effect **- Manuscript.**

Qualification work in the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2024.

The qualification work is devoted to the analysis and evaluation of terpene compounds of cannabinoids in the composition of drugs with nootropic effect, their interaction with nootropics, features of pharmacodynamics, pharmacokinetics and the feasibility of their combination for the treatment of neurotic spectrum diseases.

In the course of the work, the literature on the development of the interaction of terpene compounds of cannabinoids with nootropic agents was analyzed. It is proved that the combination of cannabinoid terpene compounds in the composition of cannabinoids (tetrahydrocannabinol and cannabidiol) with nootropics significantly potentiates the effect of both drugs and is a promising area for further research and development of this topic, as well as their combined use in the pharmaceutical industry. The technology of a combined drug with nootropic effect has been developed.

Key words: *terpene compounds, cannabinoids, nootropics, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, combined drug.*

Перелік скорочень та умовних позначень

ECS - ендоканнабіноїдна система

AEA - анандамід

2-AG - 2-арахідоноїлгліцерин

THC - тетрагідроканнабінол

CBD - каннабідіол

CB1 - каннабіноїдний рецептор 1го типу

CB2 - каннабіноїдний рецептор 2го типу

СДУГ - синдром дефіциту уваги та гіперкінезів

ГЕБ - гематоенцефалічний бар'єр

ГАМК - гама аміномасляна кислота

GPCR - рецептори пов'язані з g-білком

TRPV1 - transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (ванілоїдний 1\капсаїциновий рецептор)

цАМФ - циклічний аденозин монофосфат

LTP - довготривала потенціація

BDNF - нейротрофічний фактор мозку (Brain Derived Neurotrophic Factor

ПТСР - посттравматичний стресовий розлад

ГТР - генералізований тривожний розлад

ЗМІСТ

ВСТУП……..……... 8

РОЗДІЛ 1: СТРУКТУРА ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРИРОДНИХ ТА СИНТЕТИЧНИХ НООТРОПІВ……. 12

1.1 Каннабіноїди: хімічна структура, фармакодинаміка, фармакокінетика та фармакологічні ефекти…… 12

1.2 Терпени *Cannabis sativa* L: хімічна структура, молекулярні механізми, фармакокінетика…… 22

1.3 Відомі сполуки з ноотропною дією: структура, механізми дії, фармакокінетика……. 32

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1……. 45

РОЗДІЛ 2: ТЕРПЕНОВІ СПОЛУКИ *Cannabis sativa* L У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ…… 46

2.1 Терпеновий профіль каннабіноїдів……. 46

2.2 Терпени як модулятори розробки лікарських засобів…….. 49

2.3 Застосування терпенів у розробці ноотропних лікарських засобів……. 50

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2……. 52

РОЗДІЛ 3: СКЛАД ТА ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НООТРОПНОЇ ДІЇ …… 54

3.1Характеристика основних і допоміжних речовин…….. 54

3.2 Технологічне обладнання для виробництва таблеток…….. 55

3.3 Характеристика етапів виробництва таблеток…….. 62

3.4 Контроль якості виробництва……. 65

3.5 Валідація технологічного процесу виробництва……... 70

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3……. 76

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ…… 77

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……... 78

Додаток А…… 90

Додаток Б……. 101

ВСТУП

Використання конопель посівних (*Cannabis sativa* L.) у якості ліків підтверджено найстарішою Фармакопеєю в світі «Пен-цао цзін», яку складено в першому столітті нашої ери на основі усних традицій китайської медицини. На той час показанням до лікування канабісом були: ревматичний біль, розлади жіночої репродуктивної системи, малярія. В цьому документі також вперше згадується про психоактивні властивості трави конопель. В Африці починаючи з 15 сторіччя коноплі також застосовували в лікуванні малярії, лихоманки, зараження крові, сибірської виразки, астми та дизентерії. Є повідомлення про вживання трави *C. sativa* L. у популярних релігійних ритуалах цього регіону, звідки, як вважається, канабіс запроваджено в ужиток у якості психостимулятораі на Американський континент. В Індії ще 1000 років до нашої ери вже використовувались протизапальні властивості рослини при ревматизмі, захворюваннях дихальної та сечо-статевої системи; антибіотичні властивості - в зовнішньому використанні при лікуванні шкіряних інфекцій та туберкульозі.

У 19 столітті ірландський хірург О'Шонесі запровадив індійський канабіс в західну медицину. Препарати *C. sativa*, здебільшого у формі етанольних настоянок, в той час були включені до основних західних фармакопей. Протягом XIX століття понад 280 виробництв мали у своїй лінійці лікарські засоби з конопель. Конвенція про обмеження виробництва та регулювання розповсюдження наркотичних засобів, підписана в Женеві 13 липня 1931 року, значно знизила зацікавленість фармацевтичних виробників цією культурою. Сьогодні використання канабісу в медичних цілях швидко впроваджується в багатьох країнах і переросло у всесвітню індустрію, що розширює клас терапевтичних продуктів, як для лікування патологічних станів, так і для профілактики захворювань. За даними аналізу законодавства країн ЄС та США препарати канабісу зареєстровані та дозволені до медичного застосування проти болю і спазмів, при лікуванні епілепсії, розсіяного склерозу, побічних ефектів

хіміотерапії раку, для підвищення апетиту при анорексії. Європа отримала довгоочікувану монографію зі стандарту якості щодо квітів коноплі і вона набуває чинності з липня 2024 року. 16 серпня 2024 року вводиться в дію Закон України від 21.12.2023 р. № 3528 «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis) для використання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та лікарських засобів з метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування». Текст монографії Європейської фармакопеї буде введено і до Державної Фармакопеї України 2.7, том 2. Монографія регламентує вміст тетрагідроканабінолу (ТГК) і канабідіолу (КБД). Значна кількість досліджень підтвердила, що *C. sativa* має сотні вторинних метаболітів, включаючи канабіноїди, фенольні сполуки та терпени. Разом з канабіноїдами терпени виявляють синергічну дію і можуть надавати нових перспектив фітотерапевтичному потенціалу рослини.

Актуальність дослідження. Зростання поширеності когнітивних розладів і захворювань центральної нервової системи вимагає пошуку нових безпечних та ефективних лікарських засобів. Терпенові сполуки *C. sativa* демонструють перспективу як природні компоненти з ноотропною дією завдяки своїм нейропротекторним, антиоксидантним і протизапальним властивостям. Вивчення їх потенціалу сприятиме розвитку інноваційних препаратів що відповідають сучасним тенденція фітотерапії та фармакології

Мета роботи. Метою даної роботи є аналіз хімічного складу терпенових сполук *C. sativa*, оцінка їхньої ролі у фармакологічних препаратах з ноотропною дією, а також визначення перспектив використання цих сполук у складі сучасних лікарських засобів.

Матеріали та методи дослідження. Матеріали, що стосуються структури, класифікації, біологічної дії каннабіноїдних терпенів, розповсюдження їх в рослиному світі, їх поєднання з речовинами ноотропної діїз науково-метричних

баз PubMed, Scopus, Google Scholar. Для реалізації мети у процесі дослідження були використані: методи системного підходу, бібліографічний, інформаційного пошуку, статистичний а також узагальнення та аналізу.

Завдання дослідження

Провести огляд літератури щодо хімічного складу терпенів *C. sativa* та їх фармакологічних властивостей. Визначити основні види терпенових сполук, що присутні в *C. sativa*, та оцінити їх вплив на центральну нервову систему. Дослідити синергічну дію терпенів з іншими активними компонентами коноплі (такими як канабіноїди) у складі комплексних препаратів.Оцінити можливості застосування терпенових сполук коноплі для розробки нових лікарських препаратів, які можуть бути використані в терапії когнітивних розладів та для поліпшення когнітивних функцій у здорових осіб.

Об'єкт дослідження. Терпенові сполуки рослини *C. sativa*, їх хімічний склад, біологічні властивості та потенціал використання в складі лікарських засобів з ноотропною дією.

Предмет дослідження. Фармакологічна активність терпенових сполук *C. sativa*, механізми їхньої дії на центральну нервову систему, а також можливості застосування цих сполук у створенні нових препаратів для поліпшення когнітивних функцій. Технологія виробництва комбінованого лікарського засобу ноотропної дії.

Практична цінність роботи полягає у визначені перспектив застосування терпенових сполук *C. sativa* у складі лікарських засобів, що відкриває нові можливості для фармацевтичної промисловості. Це особливо актуально в умовах зростанняя інтересу до фітопрепаратів із широким спектром дій та високим профілем безпеки. Ця робота спрямована на розкриття потенціалу природніх сполук каннабісу як джерела ефективних ноотропних засобів, що відповідає сучасним науковим підходам і соціальним запитам у сфері охорони здоров'я.

Елементи наукової новизни. Наукова новизна дослідження полягає в комплексному аналізі хімічного складу та фармакологічного потенціалу терпенових сполук *C. sativa* у контексті їхньої ноотроної дії. Отримані результати можуть бути основою для подальших досліджень у сфері створення нових препаратів на основі природних компонентів.

Публікації:

1. Нікітіна О.О., Козаченко В.О. Протизапальна і антибактеріальна активність фітосполук *Cannabis sativa* L. волокнистого типу// The 7th International scientific and practical conference “Science and society: modern trends in a changing world” (June 10-12, 2024) MDPC Publishing, Vienna, Austria. 2024. – С.130-136.

2. Нікітіна О.О., Козаченко В.О. Терпенові сполуки в терапевтичному потенціалі *Cannabis sativa* (огляд літератури) // Фітотерапія. Часопис, № 3, 2024. - С.192-1997

Структура та обсяг роботи: Кваліфікаційна робота складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку літератури із 158 найменувань, 2 додатків, робота виконана на 112 сторінках друкованого тексту, містить 7 таблиць, 19 рисунків.

РОЗДІЛ 1: СТРУКТУРА ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРИРОДНИХ ТА СИНТЕТИЧНИХ НООТРОПІВ

1.1 Каннабіноїди: хімічна структура, фармакодинаміка, фармакокінетика та фармакологічні ефекти

Канабіноїди - це різноманітний клас хімічних сполук, які в першу чергу взаємодіють з ендоканабіноїдною системою (ECS) організму, надаючи різноманітні фізіологічні ефекти. Ці сполуки переважно отримують з рослини канабісу, хоча їх також можна виробляти синтетичним шляхом. Структурно канабіноїди характеризуються терпеновою фенольною будовою, яка складається з канабіноїдного ядра, з'єднаного з циклогексеновим кільцем. Ця структура відповідає за їхню взаємодію з канабіноїдними рецепторами, а саме з рецепторами CB1 і CB2, які містяться в центральній і периферичній нервовій системі.

Найбільш вивченими канабіноїдами є Δ9-тетрагідроканабінол (THC) і канабідіол (CBD). THC, основний психоактивний компонент, діє насамперед на рецептори CB1, розташовані в мозку і центральній нервовій системі, опосередковуючи такі ефекти, як аналгезія, ейфорія і зміна сприйняття. З іншого боку, CBD не є психоактивним і більш тонко взаємодіє як з рецепторами CB1, так і з CB2, часто впливаючи на інші рецепторні системи, включаючи серотонінові та ванілоїдні рецептори. Ці різні механізми сприяють анксіолітичним, протизапальним та нейропротекторним властивостям CBD, які все частіше вивчаються в клінічних дослідженнях при таких станах, як тривога, епілепсія та нейродегенеративні захворювання [1-2].

З фармакодинамічної точки зору, ефекти канабіноїдів залежать від дози і залежать від здатності сполуки проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Висока ліпофільність канабіноїдів дозволяє їм ефективно всмоктуватися в кров і транспортуватися до мозку, де вони здійснюють свою дію. Однак ефективність канабіноїдів може сильно варіюватися залежно від їхньої молекулярної структури та присутності інших сполук, таких як терпени, які можуть модулювати їхню дію завдяки ефекту оточення [3].

Фармакодинаміка канабіноїдів також поширюється на їхній вплив на вивільнення нейромедіаторів та синаптичну пластичність. Наприклад, відомо, що THC пригнічує вивільнення нейромедіаторів, таких як глутамат і ГАМК, у спосіб, що залежить від активації ECS [4]. Ця модуляція нейромедіаторних систем є центральною для багатьох терапевтичних ефектів канабіноїдів, включаючи полегшення болю, стабілізацію настрою та регуляцію апетиту.

На додаток до цих рецепторно-опосередкованих дій, канабіноїди впливають на клітинні сигнальні шляхи через активацію G-білок-зв'язаних рецепторів (GPCR) та іонних каналів. Наприклад, було показано, що CBD взаємодіє з рецептором TRPV1, який відіграє важливу роль у сприйнятті болю та запаленні, що є ще одним доказом його широкої фармакологічної дії [5].

Терапевтичний потенціал канабіноїдів вийшов за рамки рекреаційного використання: з'являється все більше доказів, що підтверджують їхню ефективність у лікуванні різноманітних захворювань, таких як хронічний біль, епілепсія, розсіяний склероз та рак. Дослідження продовжують вивчати весь спектр дії канабіноїдів та їхню складну взаємодію з іншими фармакологічними агентами, пропонуючи можливість створення нових схем лікування, які поєднують канабіноїди з іншими терапевтичними сполуками, такими як ноотропи, для посилення когнітивних функцій та покращення результатів лікування пацієнтів [6].

Канабіноїдні рецептори, насамперед CB1 і CB2, є невід'ємними компонентами ендоканабіноїдної системи (ECS), що відіграють вирішальну роль у регуляції різних фізіологічних процесів. Ці рецептори (Рис. 1.1) є G-білок-зв'язаними рецепторами (GPCR), які модулюють клітинну сигналізацію та вивільнення нейромедіаторів через взаємодію з ендогенними канабіноїдами, такими як анандамід (AEA) та 2-арахідоноілгліцерин (2-AG), а також екзогенними канабіноїдами, такими як тетрагідроканабінол (THC).

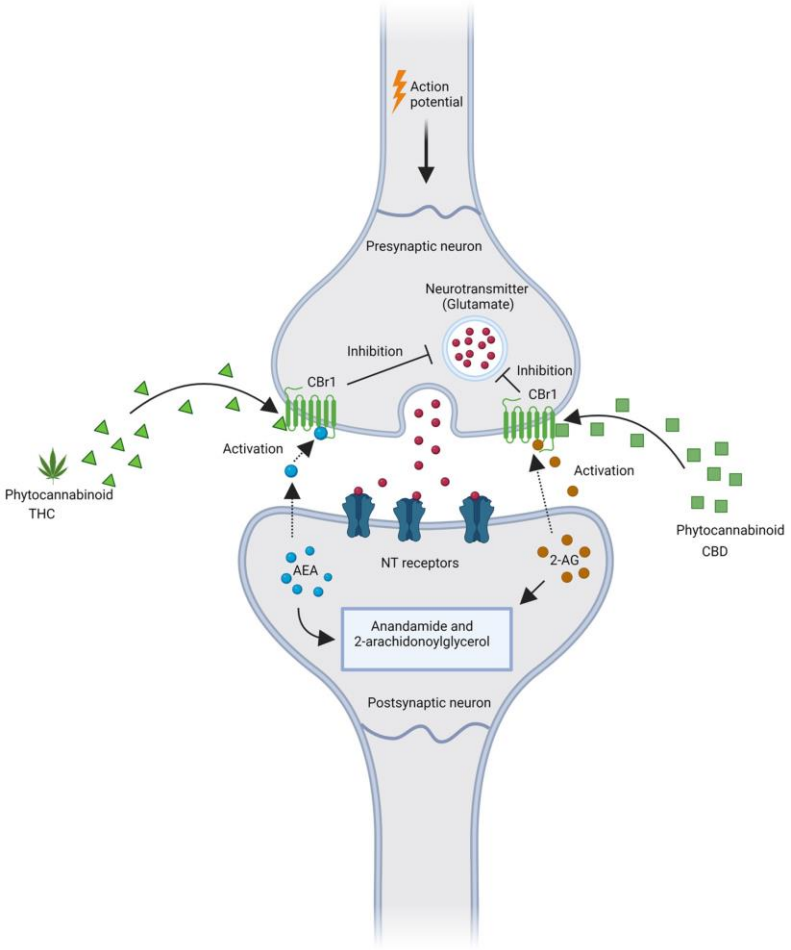


Рисунок 1.1 – Схема вивільнення нейромедіаторів через взаємодію з ендогенними канабіноїдами.

Механізм дії на рецептори CB1 (Рис.1.2) полягає в інгібуванні аденілатциклази, ключового ферменту у внутрішньоклітинному сигнальному каскаді, що призводить до зниження рівня цАМФ. Це призводить до пригнічення

вивільнення нейромедіаторів, зокрема глутамату та ГАМК. Примітно, що ТНС, основний психоактивний компонент канабісу, здійснює свій вплив переважно через активацію рецепторів CB1, що пояснює його психоактивні властивості, такі як зміна сприйняття та зміна настрою [7-8]. Активація рецепторів CB1 також впливає на іонні канали, включаючи потенціалкеровані кальцієві та калієві канали, які додатково модулюють синаптичну активність і нейротрансмісію[9]. Активація канабіноїдами рецепторів CB1 призводить до різноманітних фізіологічних ефектів, включаючи аналгезію, ейфорію, зміну пам'яті та стимуляцію апетиту.

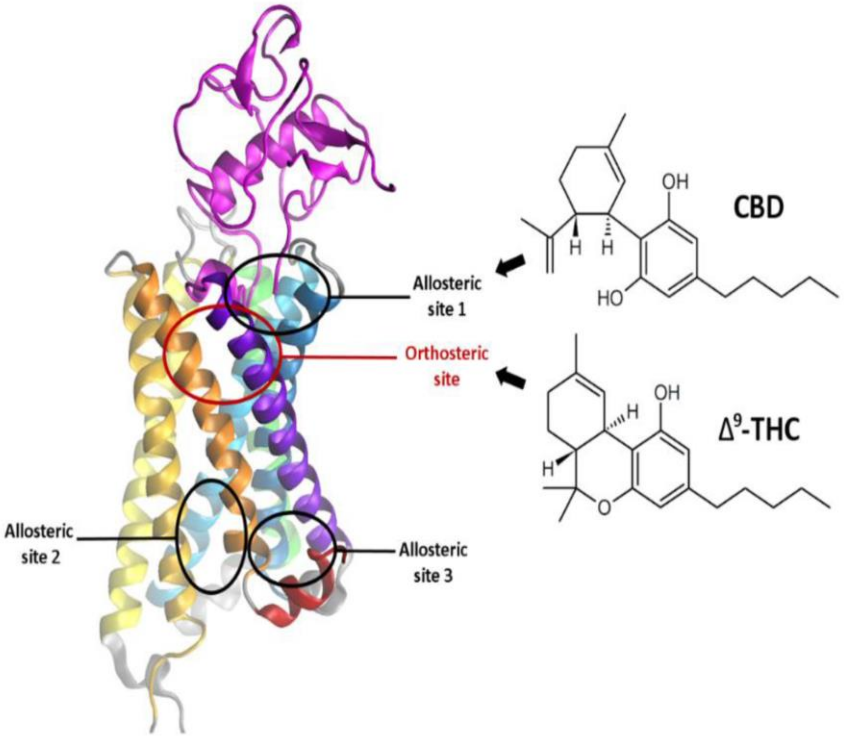


Рисунок 1.2 – Просторова будова білкової структура CB-1 рецептора.

При активації рецептори CB2 (Рис. 1.3) пригнічують вироблення прозапальних цитокінів і зменшують окислювальний стрес. Це робить їх важливими мішенями для лікування запальних станів, таких як артрит, розсіяний склероз та запальні захворювання кишечника. Хоча їхня роль у ЦНС менш помітна порівняно з рецепторами CB1, було показано, що рецептори CB2 модулюють сприйняття болю та здоров'я нейронів, що може мати терапевтичні переваги при невропатичному болю та нейродегенеративних захворюваннях [10-

11]. Канабіноїди, такі як CBD, які мають меншу спорідненість до рецепторів CB1, діють переважно через рецептори CB2, що сприяє їх протизапальним та нейропротекторним властивостям [12].

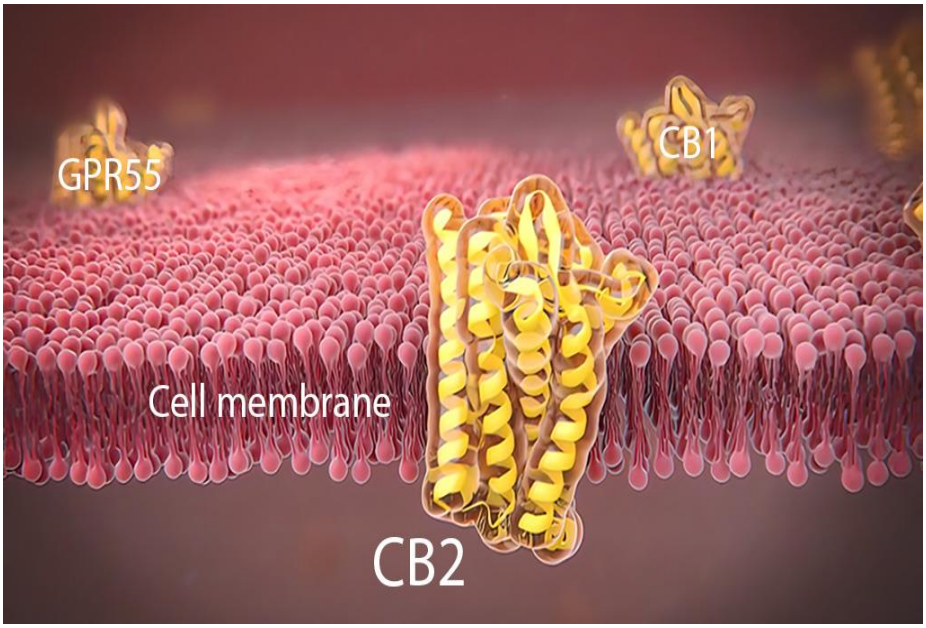


Рисунок 1.3 – Просторова будова білкової структура CB-2 рецептора в мембрані пресинаптичного нейрону.

Як рецептори CB1, так і CB2 є частиною складної сигнальної мережі в ECS. Хоча ці рецептори відрізняються за місцем розташування та функціями, з'являється все більше доказів того, що вони діють не ізольовано, а скоріше скоординовано для модуляції фізіологічних процесів. Наприклад, активація рецепторів CB1 може модулювати активність рецепторів CB2 і навпаки, створюючи синергетичний ефект, який посилює загальну реакцію на канабіноїди. Взаємодія між цими рецепторами має вирішальне значення для регуляції нейрозапалення та імунної відповіді, а також для підтримки гомеостазу в організмі [13].

Диференційований розподіл і функції рецепторів CB1 і CB2 дозволяють припустити, що канабіноїди можуть мати селективне терапевтичне застосування, засноване на націлюванні на рецептори. Наприклад, в той час як психоактивні

ефекти THC переважно опосередковуються через рецептори CB1, терапевтичні ефекти CBD, такі як протизапальні та анксіолітичні властивості, швидше за все, пов'язані з активацією рецепторів CB2 у поєднанні з іншими молекулярними мішенями [14]. Крім того, нові дослідження поліморфізму рецепторів та генетичної мінливості експресії рецепторів свідчать про те, що люди можуть по-різному реагувати на терапію канабіноїдами на основі їхніх унікальних профілів рецепторів CB1 і CB2, що може допомогти в персоналізації канабіноїдних методів лікування різних станів [15].

Фармакокінетика канабіноїдів - це абсорбція, розподіл, метаболізм та елімінація (ADME) цих сполук в організмі, які є важливими факторами, що визначають їхній терапевтичний потенціал та профіль безпеки. На фармакокінетичні властивості канабіноїдів впливають їх хімічна структура, ліпофільність і спосіб введення, що призводить до значної варіабельності в тому, як ці сполуки проявляють свою дію.

Канабіноїди є ліпофільними молекулами, тобто вони розчиняються в жирах і оліях, але не у воді. Ця ліпофільність суттєво впливає на швидкість їх всмоктування та біодоступність. При пероральному вживанні канабісу (наприклад, у продуктах харчування) канабіноїди спочатку всмоктуються через шлунково-кишковий тракт (ШКТ), а потім метаболізуються в печінці. Ферменти цитохрому P450 в печінці метаболізують канабіноїди, що призводить до затримки початку дії порівняно з інгаляційними методами. Цей метаболізм першого проходження також знижує біодоступність канабіноїдів; наприклад, біодоступність THC може становити 4-12% при пероральному прийомі, порівняно з набагато вищими рівнями при вдиханні [16-17].

Вдихання (куріння або випаровування канабісу) забезпечує набагато швидший початок дії, оскільки канабіноїди всмоктуються безпосередньо через легені в кров, оминаючи травну систему та печінку. Цей шлях дозволяє канабіноїдам досягати пікових концентрацій у плазмі протягом декількох хвилин і

забезпечує більш передбачуваний початок та інтенсивність ефектів [18]. Однак куріння канабісу може впливати на легені шкідливими побічними продуктами, такими як смоли та чадний газ, хоча випаровування вважається безпечнішою альтернативою, оскільки дозволяє уникнути горіння [19].

Коли канабіноїди потрапляють у кров, вони широко розподіляються по всьому організму завдяки своїй ліпофільній природі. В першу чергу вони розподіляються в тканинах, багатих на жири, таких як мозок, печінка та жирова тканина. Здатність канабіноїдів проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є критично важливим аспектом їхньої фармакологічної активності, оскільки це дозволяє їм здійснювати вплив на центральну нервову систему (ЦНС). THC, зокрема, швидко проникає через ГЕБ, що призводить до його психоактивних ефектів [20].

Канабіноїди часто зв'язуються з білками плазми крові, причому THC має високий рівень зв'язування з сироватковим альбуміном. Це зв'язування впливає на вільну (активну) концентрацію канабіноїдів у крові та тканинах. На період напіввиведення канабіноїдів з крові також впливає зберігання в тканинах; наприклад, THC може залишатися в крові та жировій тканині протягом декількох днів або тижнів після вживання через накопичення в жирових відкладеннях [21].

Канабіноїди метаболізуються переважно в печінці за допомогою ферментів цитохрому P450. THC розпадається на кілька активних метаболітів, включаючи 11-гідрокси-THC (11-OH-THC), який, як вважають, робить значний внесок у його психоактивні ефекти. Цей метаболіт є сильнодіючим і може ефективно проникати через ГЕБ, подовжуючи психоактивну дію THC. Після метаболізму канабіноїди перетворюються на неактивні метаболіти, які потім виводяться з організму [22].

CBD, ще один відомий канабіноїд, зазнає інтенсивного метаболізму, але його метаболіти менш схильні до психоактивної дії. На відміну від THC, CBD не зазнає такого ж інтенсивного метаболізму першого проходження і тому є більш біодоступним при пероральному прийомі. Він метаболізується переважно

ферментами CYP3A4 та CYP2C19, що може призвести до взаємодії з речовинами, які також впливають на ці ферменти [23]. Різниця у швидкості метаболізму у різних людей є важливим фактором у клінічних умовах, оскільки генетичні відмінності в активності ферментів печінки можуть призвести до значних відмінностей у кліренсі канабіноїдів [24].

Виведення канабіноїдів відбувається повільно, особливо THC, який накопичується в жирових тканинах і вивільняється поступово з часом. Період напіввиведення THC може сильно відрізнятися залежно від таких факторів, як частота вживання, відсоток жиру в організмі та метаболізм. В епізодичних споживачів THC може мати період напіввиведення 1-2 дні, тоді як у хронічних споживачів він може бути виявлений в організмі протягом декількох тижнів після останнього вживання [25]. Канабіноїди в основному виводяться з організму через сечу та кал, причому більшість метаболітів THC виводиться з сечею.

У клінічних і терапевтичних цілях тривалий період напіввиведення канабіноїдів впливає на графік дозування і потенціал накопичення в організмі. Розуміння фармакокінетики канабіноїдів має вирішальне значення для оптимізації їх використання в лікуванні, забезпечення ефективності та безпеки, особливо в поєднанні з іншими терапевтичними засобами, такими як ноотропи.

Фармакологічні ефекти канабіноїдів різноманітні і значною мірою залежать від типу канабіноїду та рецепторів, з якими він взаємодіє, насамперед, від рецепторів CB1 та CB2 в ендоканабіноїдній системі (ECS). Канабіноїди, такі як THC (тетрагідроканабінол) (Рис.1.4) і CBD (канабідіол) (Рис. 1.5), мають широкий спектр ефектів, які включають знеболення, заспокійливі властивості, нейропротекцію і навіть регуляцію настрою. Ці ефекти розглядаються нижче, з акцентом на механізмах дії та терапевтичному застосуванні.

Психоактивні ефекти канабісу в першу чергу пов'язані з THC, який зв'язується з рецепторами CB1 в головному мозку та центральній нервовій системі. Ці рецептори зосереджені в ділянках, що відповідають за пізнання,

пам'ять, координацію рухів та обробку винагороди, таких як гіпокамп, базальні ганглії та мозочок [26-27]. Коли THC активує рецептори CB1, він викликає вивільнення нейромедіаторів, таких як дофамін, що призводить до ейфорії, зміненого сприйняття, а в деяких випадках - до тривоги та параної. Ефекти THC можуть суттєво відрізнятися у різних людей: одні відчувають розслаблення, а інші - підвищену тривожність, особливо у високих дозах [28].

Окрім психоактивних ефектів, THC має значний терапевтичний потенціал. Доведено, що він полегшує біль, особливо при хронічних больових станах, таких як невропатичний біль і розсіяний склероз, шляхом модуляції сприйняття болю в головному мозку і периферичній нервовій системі [29]. THC також має протиблювотні властивості, зменшуючи нудоту і блювоту, що особливо корисно для пацієнтів, які проходять хіміотерапію. Крім того, THC може стимулювати апетит, що робить його корисним для людей з ВІЛ/СНІД або раком, які відчувають значну втрату ваги та анорексію [30].

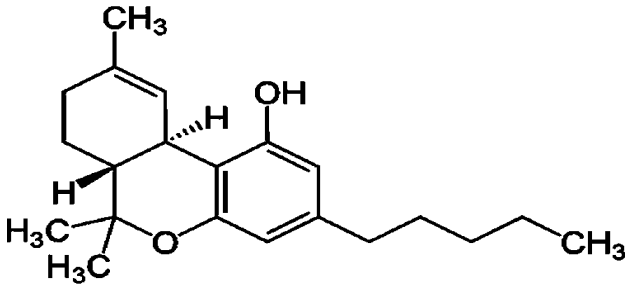


Рисунок 1.4 - Сструктурна формула тетрагідроканнабінолу.

CBD - ще один важливий канабіноїд, але, на відміну від THC, він не викликає жодних психоактивних ефектів. Натомість CBD більш опосередковано взаємодіє з рецепторами CB1 і CB2, а його ефекти в основному опосередковуються через модуляцію інших систем, таких як серотонінові та ваніloїдні рецептори [31]. Одним з ключових механізмів CBD є його здатність діяти як негативний алостеричний модулятор на рецепторі CB1, зменшуючи психоактивні ефекти THC, коли обидві сполуки вживаються разом [32]. Ця

характеристика робить CBD привабливим варіантом для пацієнтів, які бажають уникнути ейфорії та потенційної тривоги, пов'язаної з THC.

Доведено, що CBD має різноманітні терапевтичні ефекти, включаючи заспокійливі, антидепресивні та протизапальні властивості. Він досліджувався для лікування тривожних розладів, і є дані, що свідчать про те, що він може зменшити соціальну тривожність, загальну тривожність і навіть тривожність, пов'язану з продуктивністю [33]. Крім того, CBD має протисудомну дію, що призвело до його використання в лікуванні епілепсії, особливо в рідкісних формах, таких як синдром Драве та синдром Леннокса-Гасто, з цією метою FDA схвалила препарат Епідіолекс, створений на основі CBD [34].

Здатність CBD модулювати імунну систему та зменшувати запалення також зробила його потенційним терапевтичним засобом для лікування аутоімунних станів, таких як ревматоїдний артрит та хвороба Крона [35].

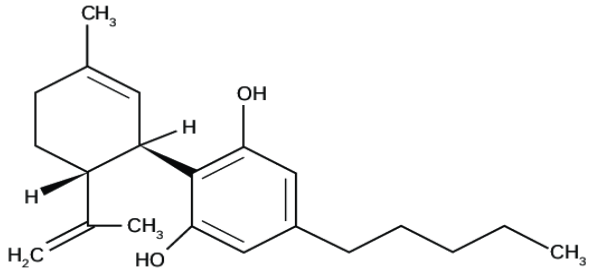


Рисунок 1.5 – Структурна формула каннабідіолу.

І THC, і CBD мають широке терапевтичне застосування, але вони також мають потенційні побічні ефекти. Психоактивні ефекти THC, такі як когнітивні порушення, проблеми з пам'яттю та руховою координацією, можуть обмежити його використання в певних групах населення, особливо тих, що потребують пильності або координації. Тривале вживання THC також пов'язане з проблемами психічного здоров'я, включаючи психози, викликані канабісом, особливо в осіб, схильних до психічних розладів, таких як шизофренія [36].

CBD, навпаки, зазвичай добре переноситься і має сприятливий профіль безпеки. Однак він може взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, особливо

тими, що метаболізуються печінковими ферментами CYP3A4 та CYP2C19. Ця взаємодія може призвести до підвищення концентрації певних препаратів, що потенційно може спричинити побічні ефекти [37]. Крім того, високі дози CBD можуть викликати легкі побічні ефекти, такі як втома, діарея та зміна апетиту.

1.2 Терпени *Cannabis sativa* L: хімічна структура, молекулярні механізми, фармакокінетика

Терпени - це великий клас летких сполук, що виробляються багатьма рослинами, і вони в першу чергу відповідають за характерні запахи рослин, включаючи канабіс. Терпени в канабісі синтезуються в трихомах, або смоляних залозах, і включають такі сполуки, як лімонен, пінен, мірцен і каріофілен. Ці терпени - вуглеводні, що складаються з повторюваних ізопренових ланок, зазвичай мають структуру монотерпенів (містять дві ізопренові ланки) або сесквітерпенів (містять три ізопренові ланки) (Рис.1.6).

Зокрема, каннабіноїдні терпени - це підклас терпенів, які містять каннабіноїдоподібні хімічні групи, такі як фенольне кільце, що міститься в каннабідіолі (CBD) або тетрагідроканабінолі (THC). Наприклад, терпінолен, поширений терпен в канабісі, має антиоксидантні та антимікробні властивості, в той час як β-каріофілен, сесквітерпен, взаємодіє з рецепторами CB2 в ендоканабіноїдній системі, надаючи потенційні протизапальні переваги [14, 38]. Так само відомо, що лімонен, терпен із цитрусовим запахом, має властивості підвищувати настрій і заспокоювати тривогу [39- 40].

Канабіс містить велику кількість різноманітних терпенів, кожен з яких має різні фізіологічні та психологічні ефекти. Хоча в канабісі виявлено понад 100 терпенів, деякі з найбільш поширених і вивчених канабіноїдних терпенів включають в себе наступні:

- **Мирцен:** Мирцен - один з найпоширеніших терпенів у канабісі, відомий своїм землистим, мускусним ароматом. Було виявлено, що він має седативний і міорелаксуючий ефект, посилюючи розслаблюючі властивості канабісу. Також

було доведено, що мірцен полегшує всмоктування канабіноїдів через гематоенцефалічний бар'єр, що може посилювати дію ТНС [41].

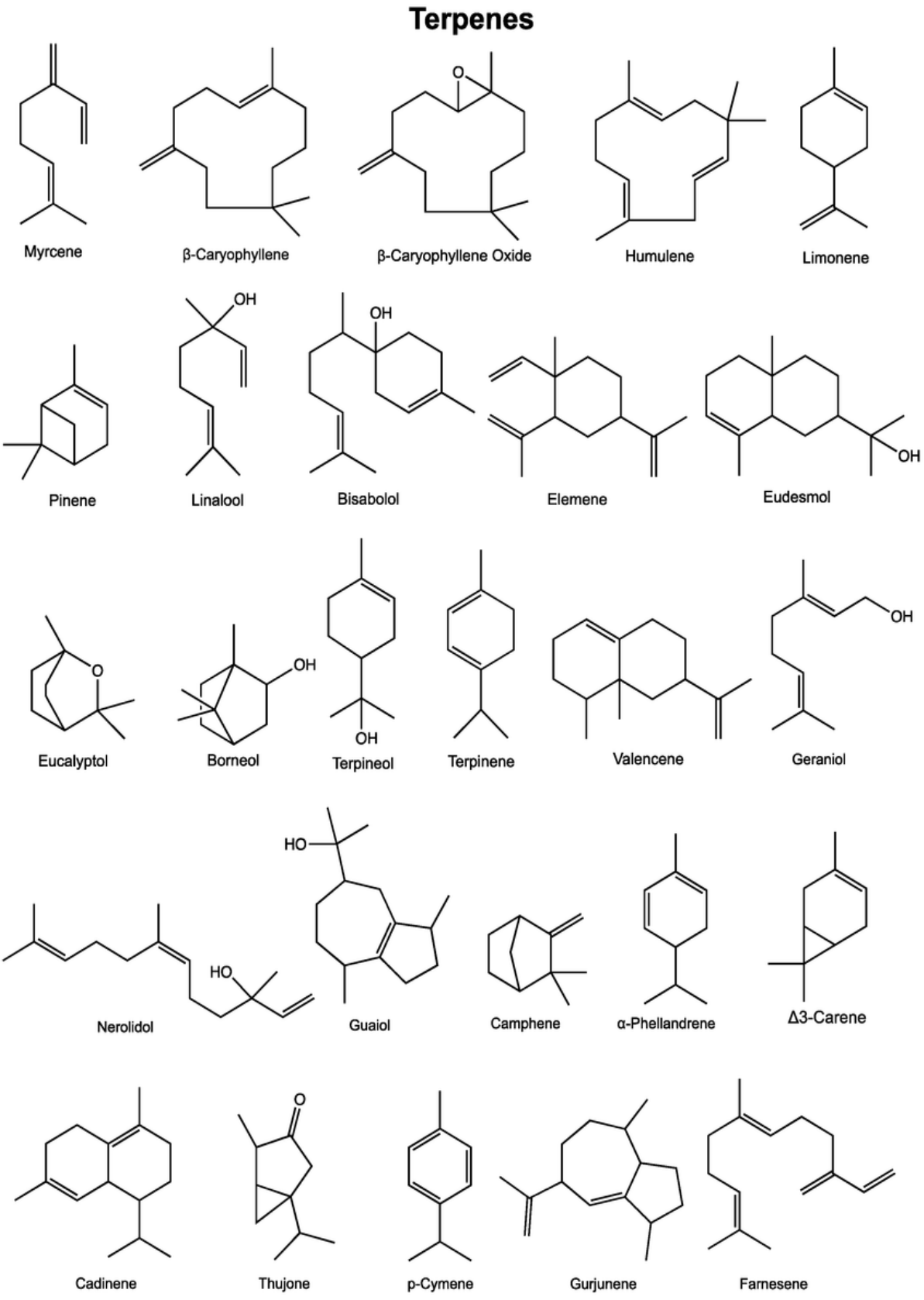


Рисунок 1.6 – Структурні формули терпенів канабісу.

- **Лимонен:** Цей терпен, який надає цитрусовим характерного запаху, має властивості заспокоювати та підвищувати настрій. Лімонен також може мати потенційну протиракову дію, індукуючи апоптоз у ракових клітинах, що робить його предметом інтересу для терапевтичних досліджень [42].

- **Пінен:** Пінен - це терпен з хвойним ароматом, який часто зустрічається як у канабісі, так і в сосні. Пінен відомий своїми протизапальними та бронхолітичними властивостями, що робить його потенційно корисним при таких станах, як астма та бронхіт. Крім того, пінен може протидіяти деяким ефектам ТНС, що погіршують пам'ять [43-44].

- **β-Каріофілен:** Цей сесквітерпен відрізняється своїм пряним, перцевим ароматом і є унікальним серед терпенів, оскільки він може безпосередньо взаємодіяти з рецепторами CB2 в ендоканабіноїдній системі. Ця взаємодія дозволяє припустити, що β-каріофілен може мати протизапальну та знеболювальну дію, без психоактивних ефектів, пов'язаних з ТНС [45-46].

- **Ліналоол:** Ліналоол - це терпен із запахом лаванди, який має добре відомі заспокійливі та седативні ефекти. Доведено, що він зменшує тривожність, сприяє розслабленню і навіть діє як протисудомний засіб, що свідчить про його потенціал у лікуванні таких станів, як епілепсія [47].

Специфічна комбінація терпенів, що містяться в кожному сорті канабісу, не лише надає йому унікального аромату та смаку, але й впливає на його загальний вплив. "Ефект антуражу" - це явище, коли канабіноїди та терпени діють синергічно для посилення терапевтичних ефектів, концепція, яка стала важливою сферою досліджень у фармакології канабіноїдів [48].

Доведено, що канабіноїдні терпени взаємодіють з канабіноїдними рецепторами CB1 і CB2, хоча вони зазвичай не зв'язуються з цими рецепторами з такою ж спорідненістю, як первинні канабіноїди, такі як ТНС і CBD. Деякі терпени, такі як β-каріофілен, мають унікальну здатність вибірково зв'язуватися з

рецептором CB2, який в першу чергу знаходиться в імунній системі та периферичних тканинах, а не в центральній нервовій системі [49-50]. Активація β-каріофіліном рецепторів CB2 пов'язана з протизапальними ефектами та імунною модуляцією, що пропонує потенційні терапевтичні переваги при станах, пов'язаних з хронічним запаленням, таких як ревматоїдний артрит та запальні захворювання кишечника [51].

Інші терпени, такі як мірцен і лімонен, мають опосередкований вплив на канабіноїдні рецептори. Наприклад, припускають, що мірцен діє як модулятор активності рецепторів CB1, посилюючи психоактивні ефекти THC шляхом полегшення його проходження через гематоенцефалічний бар'єр, що може посилювати знеболювальні та седативні властивості THC [52-53]. З іншого боку, лімонен може підвищувати настрій через взаємодію з серотоніновими рецепторами, що сприяє його анксіолітичним властивостям. Однак точна взаємодія лімонену з канабіноїдними рецепторами залишається сферою активних досліджень [54-55].

Концепція антуражного ефекту припускає, що терапевтичні та психоактивні ефекти канабіноїдів залежать не лише від окремих сполук, а скоріше від синергічної взаємодії між канабіноїдами та терпенами. У поєднанні канабіноїди та терпени можуть посилювати або модулювати ефекти один одного, що потенційно призводить до більш ефективного лікування з меншою кількістю побічних ефектів. Наприклад, було доведено, що CBD пом'якшує деякі ефекти THC, що викликають тривогу, а терпени, такі як мірцен і лімонен, можуть посилювати ці ефекти, сприяючи більшій біодоступності канабіноїдів [48, 56]. Ефект антуражу також припускає, що екстракт канабісу повного спектру дії, який включає різноманітні канабіноїди та терпени, може забезпечити більш збалансований та терапевтичний ефект порівняно з ізольованими канабіноїдами.

Як уже згадувалося раніше, мірцен посилює седативні та розслаблюючі властивості THC, ймовірно, сприяючи кращому всмоктуванню і транспортуванню

канабіноїдів у мозок [57]. Аналогічно, протизапальні властивості β-каріофілену можуть посилити потенціал CBD щодо зменшення системного запалення, що робить його більш ефективним засобом для лікування таких станів, як артрит [58]. Таким чином, терпени діють як модулятори, посилюючи або послаблюючи дію канабіноїдів залежно від їхніх хімічних властивостей та концентрації в рослині канабісу.

Окрім впливу на канабіноїдні рецептори, багато канабіноїдних терпенів взаємодіють з різними іншими рецепторами та іонними каналами, що впливає на їх фармакодинамічні профілі. Наприклад, було показано, що лімонен взаємодіє з серотоніновими (5-HT) рецепторами, що може пояснити його анксіолітичну дію та підняття настрою [59]. Пінен, ще один поширений терпен, інгібує ацетилхолінестеразу, фермент, відповідальний за розщеплення ацетилхоліну, таким чином потенційно покращуючи когнітивні функції та пам'ять [60]. Терпени, такі як ліналоол і мірцен, також можуть чинити седативну дію через взаємодію з ГАМК-рецепторами, які відіграють вирішальну роль у регуляції тривожності та м'язової релаксації [61].

Терпени, такі як терпінолен і оксид каріофіліну, також взаємодіють з іншими неканнабіноїдними рецепторами, в тому числі з ванілоїдними рецепторами (TRPV1), які відповідають за больові та теплові відчуття. Ці взаємодії дозволяють припустити, що канабіноїдні терпени можуть мати більш широке застосування в знеболюванні та нейропротекції, особливо в поєднанні з канабіноїдами, що впливають на ендоканабіноїдну систему [62].

При споживанні канабіноїдні терпени всмоктуються в кров переважно через легені (при вдиханні), травну систему (при пероральному прийомі) або шкіру (при місцевому застосуванні). Вдихання забезпечує найшвидший шлях поглинання, дозволяючи терпенам швидко потрапляти в кров через легені, звідки вони можуть розподілятися в мозку та інших органах. Дослідження показали, що такі терпени, як лімонен, мірцен і β-каріофілен, легко поглинаються легенями при

вдиханні у складі диму або пари канабісу, що забезпечує швидкий початок ефекту [63-64].

Однак при пероральному прийомі, як правило, всмоктування відбувається повільніше. Коли терпени споживаються з їжею або олією, вони повинні спочатку пройти через шлунково-кишковий тракт, де вони метаболізуються печінкою, перш ніж потрапити в кров. Цей метаболізм першого проходження може знизити біодоступність терпенів, оскільки значна частина сполуки метаболізується до того, як вона потрапляє в системний кровообіг. Таким чином, біодоступність терпенів при пероральному прийомі нижча, ніж при вдиханні, що може призвести до відстроченого початку дії [65].

Місцеве застосування, хоча і менш поширене, дозволяє терпенам поглинатися через шкіру, де вони можуть мати локальну дію. Цей метод особливо актуальний для таких терпенів, як β-каріофілен, які можуть мати протизапальну дію в місці нанесення. Швидкість абсорбції в цьому випадку, як правило, повільніша, а ефекти, як правило, більш локалізовані в шкірі та підлеглих тканинах [66].

Після всмоктування канабіноїдні терпени розподіляються по всьому організму, де вони можуть зв'язуватися з різними рецепторами, включаючи канабіноїдні рецептори (CB1 і CB2), та іншими молекулярними мішенями. Розподіл терпенів може змінюватися залежно від їхніх хімічних властивостей. Наприклад, терпени з ліпофільними (жиролюбними) властивостями, такі як мірцен, мають тенденцію накопичуватися в жирових тканинах, включаючи мозок, печінку і жирову тканину, де вони можуть чинити пролонговану дію [67-68].

Період напіввиведення мірцену відносно короткий порівняно з періодом напіввиведення β-каріофілену, який має більш тривалу дію завдяки своєму селективному зв'язуванню з рецепторами CB2, впливаючи на імунну відповідь і запалення протягом тривалого періоду. Однак дані про період напіввиведення

канабіноїдних терпенів все ще відносно нечисленні, і для повної характеристики фармакокінетики цих сполук необхідні додаткові дослідження [69-70].

Метаболізм канабіноїдних терпенів відбувається переважно в печінці, де такі ферменти, як цитохром P450 (CYP), відіграють вирішальну роль у розщепленні цих сполук на метаболіти. Наприклад, мірцен метаболізується ферментною системою CYP450, яка бере участь в окиснювальній біотрансформації терпенів до їх неактивних форм [71]. Інші терпени, такі як лімонен, проходять подібний метаболічний процес, де вони перетворюються на гідроксильовані похідні перед виведенням з організму. На цей метаболічний процес сильно впливають індивідуальні генетичні фактори, дієта та наявність інших речовин, таких як канабіноїди, які можуть впливати на активність ферментів [72].

Важливо також зазначити, що канабіноїдні терпени, зокрема β-каріофілен, можуть піддаватися різним метаболічним шляхам. β-каріофілен метаболізується в оксид каріофіліну, метаболіт, який також взаємодіє з рецептором CB2, потенційно сприяючи пролонгованим ефектам навіть після метаболізму вихідної сполуки [73].

Екскреція канабіноїдних терпенів відбувається переважно через сечу та кал, а метаболіти виводяться після метаболізму в печінці. Оскільки канабіноїдні терпени, як правило, ліпофільні, вони можуть відкладатися в жирових відкладеннях, і їх виведення може зайняти більше часу в осіб з високим вмістом жиру в організмі [74]. Порівняльна фармакодинаміка різних терпенів канабісу (Таблиця 1.1) показує, що період напіввиведення сесквітерпеноїдів (β-каріофілену та гумулену) вище за монотерпеноїди і складає приблизно 3-6 годин, тоді як монотерпеноїдні сполуки напіввиводяться всередньому через приблизно 1-2 години. Абсорбція швидже відбувається у монотерпеноїдних сполук. Всі сполуки є ліпофільні і метаболізуються в печинці.

Каннабіноїдні терпени, особливо β-каріофілен, широко вивчалися на предмет їх знеболюючих та протизапальних властивостей. β-каріофілен вибірково

зв'язується з рецептором CB2, ключовим гравцем в імунній модуляції та запаленні. Це вибіркове зв'язування допомагає зменшити запалення та біль без психоактивних ефектів, які зазвичай асоціюються з активацією рецепторів CB1 такими сполуками, як THC.

Таблиця 1.1 - Показники фармакодинаміки різних терпенів

Канабіноїдний терпен	Абсорбція	Розподіл	Метаболізм	Виведення	Період напіввиведення
Бета-каріофіллен	Помірна (пероральна)	Високоліпофільний, накопичується у жирових тканинах	Переважно метаболізується ферментами печінки (CYP450)	Виводиться з жовчю та сечею	~3-6 годин (залежить від способу введення)
Лимонен	Швидка (інгаляція)	Широко розподіляється, проходить через гематоенцефалічний бар'єр	Метаболізується у печінці в карвон і периліловий спирт	Переважно з сечею	~1-2 години
Мірцен	Швидка (інгаляція чи перорально)	Ліпофільний, накопичується в жировій тканині	Метаболізується ферментами печінки до окиснених метаболітів	Головним чином через сечу	~2-3 години
Ліналоол	Помірна (перорально, інгаляція)	Проходить через гематоенцефалічний бар'єр; ліпофільний	Метаболізується в печінці до глікозидів	Виводиться із сечею	~1-3 години
Пінен (альфа/бета)	Швидка (інгаляція)	Помірний розподіл; зберігається у жирових тканинах	Метаболізується у печінці до кисневих похідних	Переважно з сечею	~1-2 години
Гумулен	Помірна (перорально)	Ліпофільний, розподіляється у жирових тканинах	Метаболізується в печінці ферментами CYP	Виводиться з сечею та калом	~3-5 годин

Ефективність β-каріофілену в лікуванні болю та запалення була продемонстрована в декількох доклінічних моделях, що свідчить про його потенціал при таких станах, як остеоартрит та запальні захворювання кишечника [49, 51]. Інші терпени, такі як мірцен і лімонен, також можуть сприяти полегшенню болю, взаємодіючи з канабіноїдними рецепторами або модулюючи неканнабіноїдні рецептори, задіяні в больових шляхах, такі як рецептори TRPV1, які активуються під впливом тепла та шкідливих подразників [52].

Канабіноїдні терпени, такі як мірцен і ліналоол, відомі своїми анксіолітичними (зменшуючими тривогу) і седативними ефектами. Повідомляється, що мірцен, найпоширеніший терпен в канабісі, посилює седативний ефект THC, модулюючи активність рецепторів CB1, підвищуючи проникність гематоенцефалічного бар'єру і тим самим посилюючи психоактивні ефекти THC. Це робить мірцен важливим терпеном для сприяння розслабленню і сну у пацієнтів, які потребують седативного ефекту канабісу без значної психоактивності. Ліналоол, ще один терпен, відомий своїми заспокійливими властивостями, діє на GABA-рецептори подібно до бензодіазепінів, тим самим виявляючи анксіолітичні та седативні властивості без побічних ефектів, які зазвичай асоціюються з медикаментозним лікуванням [57, 75].

Деякі терпени, такі як пінен і лімонен, були вивчені на предмет їх когнітивних та нейропротекторних ефектів. Вважається, що пінен, наприклад, протидіє деяким ефектам THC, що погіршують пам'ять, потенційно покращуючи когнітивні функції та пам'ять. Це робить його особливо цікавим для пацієнтів, які шукають терапевтичні переваги канабісу, але стурбовані втратою пам'яті. Лімонен, ще один відомий терпен, продемонстрував нейропротекторні ефекти в доклінічних дослідженнях. Доведено, що він підвищує рівень серотоніну, що може допомогти в лікуванні розладів настрою, таких як депресія і тривога, на додаток до його когнітивних переваг. Більше того, лімонен має потенціал як

антидепресант завдяки своїй здатності взаємодіяти з серотоніновими рецепторами, що відкриває перспективи для людей з психіатричними захворюваннями [54-55].

Терпени канабіноїдів також мають значні антиоксидантні та антимікробні властивості. Наприклад, було доведено, що такі терпени, як α-пінен і лімонен, мають антиоксидантну дію, що може допомогти захистити мозок та інші органи від окислювального стресу. Окислювальний стрес є ключовим фактором у патогенезі нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона. Антиоксидантні властивості цих терпенів можуть відігравати вирішальну роль у зменшенні нейродегенерації та покращенні загального стану здоров'я. Крім того, деякі терпени, включаючи лімонен, продемонстрували антимікробну активність проти різних патогенних мікроорганізмів (Таблиця 1.2), що свідчить про їхню потенційну роль у запобіганні інфекціям, особливо в поєднанні з канабіноїдами, які можуть підвищувати імунну функцію [76-77].

Таблиця 1.2 - Фармакологічні ефекти різних терпенів

Канабіноїдний терпен	Фармакологічні ефекти	Механізми дії
Бета-каріофіллен	Протизапальні, знеболювальні, антиоксидантні, протитривожні	Активує рецептори CB2, модулює запалення, знижує біль через вплив на ендоканабіноїдну систему
Лимонен	Антидепресивні, протизапальні, антибактеріальні, антиоксидантні	Модуляція серотонінових рецепторів (5-HT1A), пригнічення запальних цитокінів
Мірцен	Седативні, знеболювальні, протизапальні	Впливає на ГАМК-рецептори, підсилює ефекти інших канабіноїдів через синергічний ефект (ефект антуражу)
Ліналоол	Протитривожні, седативні, знеболювальні, нейропротекторні	Зв'язування з ГАМК-рецепторами, зниження рівня кортизолу
Пінен (альфа/бета)	Протизапальні, бронходилататорні, антибактеріальні, покращення пам'яті	Пригнічення ацетилхолінестерази, протизапальна дія через регуляцію прозапальних маркерів
Гумулен	Протизапальні, пригнічення апетиту, антибактеріальні	Пригнічення NF-κB та прозапальних цитокінів

1.3 Відомі сполуки з ноотропною дією: структура, механізми дії, фармакокінетика

Ноотропи - це клас сполук, які, як вважають, покращують когнітивні функції, такі як пам'ять, концентрація уваги, навчання та ясність мислення. Загалом ноотропи можна розділити на природні та синтетичні, кожен з яких має свою унікальну молекулярну структуру.

1.Природні ноотропи -сполуки зазвичай отримані з рослин, грибів або інших природних джерел. Їх структура часто базується на алкалоїдах, терпеноїдах або флавоноїдах, які природним чином містяться в різних травах, грибах та інших речовинах. Наприклад, женьшень (*Panax ginseng*) містить гінсенозиди, клас

сапонінів, які покращують когнітивні функції, тоді як гінкго білоба містить флавоноїди і терпеноїди, які покращують кровообіг і захищають від зниження когнітивних функцій. Іншим прикладом є *Bacopa monnieri* L., яка містить бакозиди, тритерпеноїдні сапоніни, які, як вважають, підтримують пам'ять і здатність до навчання [78-79].

2. Синтетичні ноотропи - це хімічно синтезовані сполуки, призначені для покращення пізнання. На рисунку 1.7 наведена хімічна будова відомих синтетичних сполук з ноотропною дією. Деякі відомі синтетичні ноотропи включають пірацетам, член родини рацетамових, і модафініл, засіб, що сприяє неспанню. Пірацетам має просту структуру, що базується на 2-піролідоновій основі, тоді як модафініл має складну структуру, що включає сульфінільну групу і бензольне кільце, що посилює його здатність підвищувати пильність без серйозних побічних ефектів [80-81].

3. Певні пептиди та гормони також належать до категорії ноотропів, включаючи ноопепт та грелін, які були вивчені на предмет їх когнітивних ефектів [82]. Ці сполуки, як правило, включають складні амінокислотні ланцюги або похідні амінокислот, і їхня дія часто опосередковується через рецепторні сигнальні шляхи в мозку.

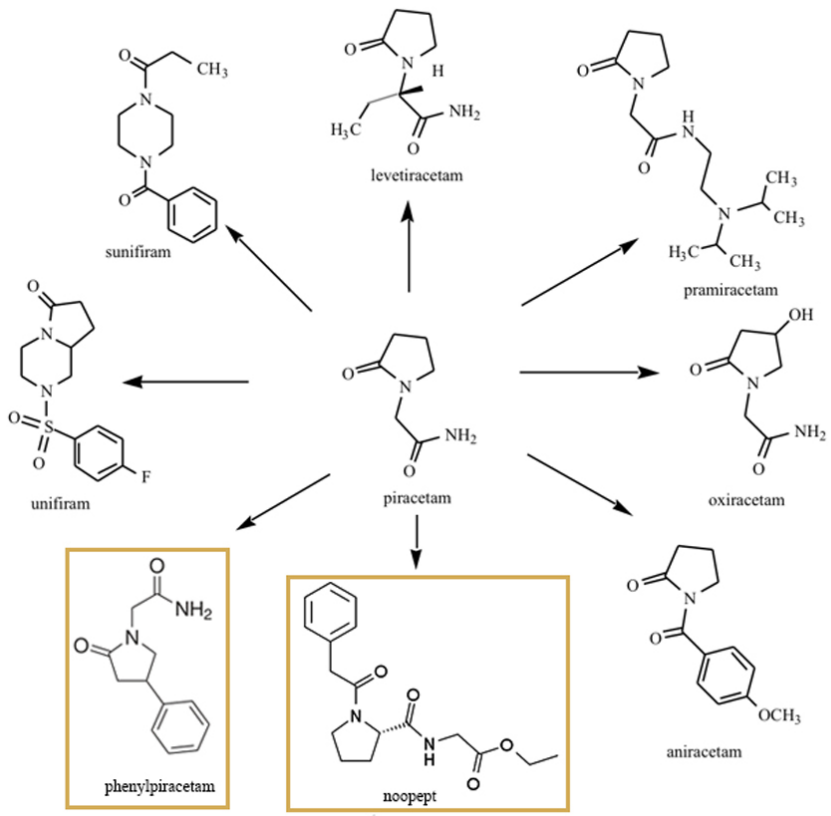


Рисунок 1.7 – Хімічна структура відомих сполук з ноотропною дією.

Ноотропи можна розділити на кілька категорій залежно від їх механізму дії, походження та основного терапевтичного застосування. Кілька найважливіших категорій включають:

1. Рацетами: Цей клас синтетичних сполук часто вважається найбільш широко визнаним типом ноотропів. Сімейство рацетамів, включаючи пірацетам, анірацетам і оксирацетам, характеризується ядром піролідону [83-84]. Вважається, що ці сполуки покращують когнітивні функції, включаючи пам'ять, шляхом модуляції активності нейромедіаторів у мозку, зокрема ацетилхолінових рецепторів, які беруть участь у процесах пам'яті та навчання.

2. Холінергічні ноотропи: Ці речовини діють шляхом посилення активності нейромедіатора ацетилхоліну, який є життєво важливим для навчання та пам'яті. Холін, попередник ацетилхоліну, і такі сполуки, як альфа-GPC і цитиколін, належать до цієї категорії [85]. Вважається, що вони покращують

когнітивні функції, збільшуючи доступність ацетилхоліну, особливо в гіпокампі, області, критично важливій для консолідації пам'яті [86].

3. Ампакіни: Ампакіни, такі як CX-516 та модафініл, модулюють глутаматні рецептори, зокрема AMPA-рецептори, які беруть участь у синаптичній пластичності та формуванні пам'яті. Ці сполуки часто вважають когнітивними підсилювачами, оскільки вони полегшують передачу сигналів між нейронами, що може покращувати увагу, пам'ять і загальну роботу мозку [87].

4. Рослинні та ботанічні ноотропи: багато трав і рослин мають довгу історію використання для покращення когнітивних функцій, а деякі з них визнані активними ноотропами [88]. До них відносяться гінкго білоба, бакопа монньєрі і родіола рожева, які вивчалися на предмет їх нейропротекторної дії, здатності посилювати приплив крові до мозку і сприяти ясності розуму. Активні сполуки цих рослин, такі як гінкголіди в гінкго та бакозиди в бакопі, взаємодіють з різними сигнальними шляхами, що беруть участь у пам'яті та навчанні [89].

5. Пептиди та гормони: До цієї категорії належать такі сполуки, як Noopept, синтетичний пептид, який, як було доведено, покращує пам'ять, а також грелін, гормон, який відіграє певну роль у регуляції апетиту і впливає на когнітивні процеси. Деякі пептиди діють як нейротрофічні фактори, стимулюючи ріст нових нейронів і підтримуючи когнітивні функції, особливо у старіючих людей [90].

Ноотропи часто посилюють когнітивні функції, впливаючи на ключові нейромедіаторні системи, що беруть участь у навчанні, пам'яті та пізнанні. Основні системи, на які впливають ноотропи, включають (Таблиця 1.3):

- Холінергічна система: Багато ноотропів, включаючи пірацетам, альфа-GPC та цитиколін, підвищують рівень ацетилхоліну (АХ) або модулюють активність ацетилхолінових рецепторів. Пірацетам, наприклад, посилює холінергічну передачу, збільшуючи вивільнення ацетилхоліну і стимулюючи ацетилхолінові рецептори, тим самим покращуючи пам'ять і здатність до навчання

[91-92]. Цитиколін, попередник ацетилхоліну, посилює його синтез і, як було доведено, підтримує когнітивні функції, особливо при віковому зниженні когнітивних функцій [93].

- Глутаматергічна система: Глутамат є основним збудливим нейромедіатором у мозку і відіграє ключову роль у синаптичній пластичності та навчанні. Ампакіни, такі як CX-516, взаємодіють з AMPA-рецепторами для посилення глутаматергічної нейротрансмісії. Покращуючи функцію цих рецепторів, ампакіни сприяють довготривалому потенціюванню (LTP) - процесу, необхідному для навчання та консолідації пам'яті. Цей механізм особливо важливий у гіпокампі та префронтальній корі, ділянках, що відповідають за виконавчі функції та пам'ять [94-95].

- Дофамінергічна система: Дофамін є ще одним важливим нейромедіатором для мотивації, уваги та навчання. Деякі ноотропи, такі як модафініл, посилюють дофамінергічну сигналізацію, збільшуючи вивільнення дофаміну або пригнічуючи його зворотне захоплення. Модафініл сприяє неспанню та покращує когнітивні функції у людей з дефіцитом сну шляхом модуляції дофаміну, норадреналіну та інших нейротрансмітерів у мозку [96]. Крім того, агоністи дофамінових рецепторів та інгібітори зворотного захоплення дофаміну можуть покращувати концентрацію уваги та зменшувати розумову втому, що є корисним при виконанні завдань, які потребують стійкої уваги.

- Довготривале потенціювання (LTP): Багато ноотропів посилюють LTP, форму синаптичної пластичності, яка, як вважається, лежить в основі навчання і пам'яті. Збільшуючи вивільнення нейромедіаторів, таких як глутамат і ацетилхолін, ноотропи, такі як пірацетам і анірацетам, покращують LTP. Це призводить до посилення зв'язку між нейронами, покращуючи кодування та запам'ятовування інформації [97].

- Нейротрофічні фактори: Деякі ноотропи також збільшують вивільнення нейротрофічного фактора головного мозку (BDNF), білка, який

підтримує виживання і ріст нейронів. BDNF має вирішальне значення для синаптичної пластичності, нейрогенезу та когнітивних функцій. Наприклад, нікотин, хоча зазвичай не класифікується як ноотропний засіб, може підвищувати рівень BDNF у мозку, сприяючи синаптичній пластичності. Аналогічно, такі сполуки, як Noopept та bacopa monnieri, стимулюють вироблення BDNF, підтримуючи покращення когнітивних функцій та нейропротекцію [98-99].

- Розширення судин: Деякі ноотропи, такі як гінкго білоба, покращують кровообіг, сприяючи вазодилатації (розширенню кровоносних судин). Це призводить до збільшення притоку крові до мозку, забезпечуючи його необхідними поживними речовинами та киснем, що може покращити когнітивні функції, особливо у людей похилого віку. Доведено, що гінкго покращує пам'ять і когнітивну обробку, збільшуючи перфузію мозку і захищаючи нейрони від окислювального стресу [100-101].

- Антиоксидантна активність: Ноотропи, такі як l-теанін і куркумін, мають антиоксидантні властивості, які допомагають захистити мозок від окислювального стресу, що є основним чинником нейродегенерації. Ці сполуки нейтралізують вільні радикали та зменшують запалення, захищаючи таким чином цілісність нейронів. Куркумін, отриманий з куркуми, також здатний долати гематоенцефалічний бар'єр і зменшувати накопичення амілоїд-бета бляшок, які пов'язані з хворобою Альцгеймера [102-103].

- Мітохондріальна підтримка: Ноотропи, такі як коензим Q10 (CoQ10) і птеростилбен, покращують функцію мітохондрій. Мітохондрії - це електростанції клітини, що забезпечують енергією клітинні процеси. Покращуючи функцію мітохондрій, ці ноотропи допомагають підтримувати рівень енергії в нейронах, підтримуючи загальний стан здоров'я мозку та когнітивні функції. CoQ10 особливо вивчали через його роль у запобіганні пошкодженню нейронів при нейродегенеративних захворюваннях [104].

Таблиця 1.3 - Основні механізми дії та рецептори засобів з ноотропною дією

Нотроп	Основний механізм дії	Фармакологічні ефекти	Мішені (рецептори/ ферменти)
Пірацетам	Підвищує нейротрансмісію через модуляцію рецепторів AMPA, збільшує кількість рецепторів ацетилхоліну.	Поліпшення когнітивних функцій, покращення пам'яті, нейропротекція, зменшення тривожності	Рецептори AMPA, рецептори ацетилхоліну (мускаринові)
Анірацетам	Схожий на пірацетам, але додатково модулює серотонінові та допамінові рецептори.	Поліпшення пам'яті, зосередженість, підвищення настрою, зменшення тривожності	Рецептори AMPA, рецептори NMDA, рецептори серотоніну (5-HT2A), допамінові рецептори (D1/D2)
Модафініл	Збільшує рівень допаміну, норепінефрину та гістаміну через інгібування транспортеру допаміну та стимуляцію бадьорості.	Підвищення бадьорості, поліпшення когнітивних функцій, зменшення втоми	Транспортер допаміну, рецептори гістаміну, рецептори альфа-1 адренергічні
Ноопепт	Підвищує рівні BDNF (нейротрофічний фактор головного мозку) та NGF (нервовий фактор росту), також посилює холінергічну активність.	Поліпшення когнітивних функцій, нейропротекція, ефект проти тривожності, поліпшення настрою	Рецептори AMPA, рецептори NMDA, рецептори ацетилхоліну (мускаринові), BDNF, NGF
L-теанін	Підвищує рівні ГАМК, серотоніну та допаміну, модулює альфа-хвильову активність мозку.	Зменшення стресу, покращення зосередженості, релаксація без седативного ефекту, поліпшення настрою	Рецептори ГАМК, рецептори серотоніну (5-HT1A), допамінові рецептори
Рацетами (Оксірацетам, Прамірацетам)	Підвищують функцію глутаматних та ацетилхолінових рецепторів, зокрема AMPA та NMDA рецепторів.	Поліпшення когнітивних функцій, покращення пам'яті, нейропротекція, збільшення здатності до навчання	Рецептори AMPA, рецептори NMDA, рецептори ацетилхоліну (мускаринові)
Бакопа Моньєрі	Підвищує активність серотоніну, допаміну та ацетилхоліну, а також збільшує рівень антиоксидантів.	Покращення пам'яті, когнітивних функцій, зменшення тривожності, нейропротекція, зменшення стресу	Рецептори серотоніну (5-HT1A), рецептори ацетилхоліну (мускаринові), антиоксиданти

Фармакокінетика ноотропів (Таблиця 1.4) включає процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації (ADME) цих речовин в організмі.

Абсорбція - це перший етап фармакокінетичного процесу, який стосується того, як ноотропи потрапляють у кров з місця введення. Шлях введення може суттєво впливати на швидкість абсорбції та біодоступність ноотропів.

- Пероральне застосування: Більшість ноотропів застосовуються перорально, при цьому абсорбція відбувається через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Однак на всмоктування можуть впливати такі фактори, як розчинність, проникність та присутність їжі. Наприклад, пірацетам, широко використовуваний ноотропний засіб, має відносно низьку розчинність у воді, що може зменшити його абсорбцію при пероральному прийомі. Як наслідок, його часто приймають під час їжі, щоб покращити біодоступність і зменшити подразнення шлунка [105]. Аналогічно, модафініл, ще один популярний ноотропний засіб, добре всмоктується після перорального прийому, пікові концентрації в плазмі зазвичай досягаються через 2-4 години після прийому [106].

- Біодоступність: Біодоступність сполуки - це частка введеної дози, яка досягає системного кровообігу і може чинити свою дію. Для ноотропів на біодоступність можуть впливати такі фактори, як швидкість метаболізму, розчинність та ферментативна активність у печінці. Альфа-ГПК, попередник холіну, має високу біодоступність завдяки своїй водорозчинній природі, що полегшує його всмоктування в тонкому кишечнику. На противагу цьому, такі сполуки, як bacopa monnieri піддаються інтенсивному метаболізму першого проходження в печінці, що знижує їхню біодоступність і вимагає більш високих доз або спеціальних рецептур для досягнення оптимального ефекту [107].

- Проникнення через гематоенцефалічний бар'єр: Деякі ноотропи є ліпофільними (жиророзчинними) і можуть легко перетинати ГЕБ, тоді як інші є гідрофільними (водорозчинними) і потребують транспортних механізмів для

проникнення в мозок. Наприклад, модафініл, ліпофільна сполука, здатна ефективно

Таблиця 1.4 - Фармакокінетика синтетичних засобів з ноотропною дією

Нотроп	Абсорбція	Розподіл	Метаболізм	Виведення	Період напіввиведення
Пірацетам	Швидка (перорально)	Високий рівень у плазмі, проникає через ГЕБ	Метаболізується в печінці (незначно)	Виводиться нирками	~4-5 годин
Анірацетам	Швидка (перорально)	Проникає в мозок, висока ліпофільність	Печінковий метаболізм (швидко розпадається)	Виводиться нирками	~1-2 години
Модафініл	Швидка (перорально)	Високий рівень в плазмі, проникає через ГЕБ	Печінковий метаболізм (CYP3A4)	Виводиться нирками	~12-15 годин
Ноопепт	Швидка (перорально)	Проникає в мозок, ліпофільний	Метаболізується в печінці	Виводиться нирками	~0.5-1 годин
L-теанін	Швидка (перорально)	Високий рівень у плазмі, проникає через ГЕБ	Метаболізується в печінці (CYP1A2)	Виводиться з сечею	~1-2 години
Рацетами (Оксірацетам, Прамірацетам)	Швидка (перорально)	Ліпофільний, висока концентрація в мозку	Метаболізується в печінці	Виводяться з сечею	~2-3 години
Бакопа Моньєрі	Помірна (перорально)	Висока біодоступність, проникає в мозок	Печінковий метаболізм, активні метаболіти	Виводиться нирками	~4-6 годин
Родиола Рожева	Швидка (перорально)	Розподіляється в мозку та тканинах	Метаболізується в печінці (CYP)	Виводиться нирками	~4-6 годин
Цитиколін (CDP-холін)	Швидка (перорально)	Високий рівень в плазмі, швидко потрапляє в мозок	Метаболізується в печінці до холіну	Виводиться через нирки	~2-3 години
Ашваганда	Швидка (перорально)	Розподіляється в тканинах і мозку	Метаболізується в печінці	Виводиться з сечею	~6-8 годин

перетинати гематоенцефалічний бар'єр і досягати центральної нервової системи (ЦНС), де він впливає на стан неспання і когнітивні процеси. З іншого боку, нікотин, який має високу ліпофільність, швидко перетинає ГЕБ і має негайний вплив на когнітивні процеси, включаючи посилення уваги та пам'яті [108].

- Зв'язування з білками плазми крові: Зв'язування з білками плазми також відіграє вирішальну роль у визначенні розподілу ноотропів. Сполуки, які тісно зв'язуються з білками плазми, такі як анірацетам, мають повільніший початок дії, оскільки лише незв'язана фракція може перетинати клітинні мембрани для здійснення терапевтичного ефекту. Інші ноотропи, такі як фенілпірацетам, мають нижчий рівень зв'язування з білками плазми, що забезпечує швидший початок дії та швидший розподіл у тканинах-мішенях, включаючи мозок [109].

- Метаболізм першого проходження: Деякі ноотропи, особливо ті, що мають низьку біодоступність при пероральному застосуванні, піддаються метаболізму першого проходження, коли значна частина препарату метаболізується в печінці до потрапляння в системний кровообіг. Наприклад, Bacopa monnieri метаболізується ферментами цитохрому P450, що може призвести до зниження його біодоступності. Як наслідок, для підвищення біодоступності та терапевтичних ефектів бакопи часто застосовують спеціальні рецептури, такі як стандартизація або використання коад'ювантів [110].

- Метаболічні шляхи: Шляхи метаболізму ноотропів можуть широко варіюватися залежно від їх хімічної структури. Наприклад, ноопепт метаболізується в печінці до активної форми, яка потім чинить нейропротекторну та когнітивну дію. Метаболізм модафінілу включає окислювальні процеси, опосередковані системою ферментів цитохрому P450, насамперед CYP3A4, на які можуть впливати генетичні фактори та супутнє застосування інших лікарських засобів [111]. Метаболічні варіації між окремими особами можуть призводити до різної реакції на однакову дозу ноотропів, що вимагає ретельного коригування дозування.

- Період напіввиведення: Період напіввиведення ноотропів є ключовим фактором, що визначає, як довго вони залишаються активними в організмі. Ноотропи з довшим періодом напіввиведення, такі як модафініл, який має період напіввиведення близько 12-15 годин, забезпечують тривале покращення когнітивних функцій і неспання [112]. На противагу цьому, такі сполуки, як пірацетам, мають коротший період напіввиведення, близько 4-5 годин, що вимагає багаторазового щоденного прийому для підтримання їх ефекту [113]. На період напіввиведення ноотропів також може впливати швидкість метаболізму, функція нирок та активність печінкових ферментів.

- Виведення: Основний шлях виведення більшості ноотропів - через нирки, оскільки водорозчинні метаболіти виводяться з сечею. Ліпофільні сполуки, з іншого боку, можуть піддаватися жовчовиведенню, перш ніж виводитися з калом. Наприклад, Анірацетам виводиться переважно з сечею, а в калі виявляється незначна кількість [114].

Ноотропи здійснюють свої фармакологічні ефекти насамперед через модуляцію нейромедіаторних систем, нейронної пластичності та кровопостачання мозку, що в сукупності покращує когнітивні функції, такі як пам'ять, навчання, увага та виконавчі функції.

- Модуляція ацетилхоліну: Багато ноотропів, таких як пірацетам, альфа-GPC та цитиколін, посилюють функцію ацетилхоліну, нейромедіатора, який бере важливу участь у процесах пам'яті, навчання та уваги. Ці сполуки або підвищують доступність ацетилхоліну (посилюючи синтез або вивільнення), або взаємодіють з ацетилхоліновими рецепторами для покращення когнітивних функцій. Наприклад, альфа-GPC забезпечує біодоступне джерело холіну, попередника ацетилхоліну, який, як було доведено, покращує когнітивні функції у людей з віковим зниженням когнітивних функцій [115].

- Дофамінергічні та серотонінергічні системи: Ноотропи, такі як модафініл та ампакіни, впливають на дофамінергічну систему, що призводить до

покращення настрою, пильності та концентрації уваги. Зокрема, модафініл покращує неспання і пильність, збільшуючи доступність дофаміну в певних ділянках мозку. Вважається, що він діє шляхом пригнічення зворотного захоплення дофаміну, тим самим подовжуючи його вплив на синаптичну щілину [116]. Аналогічно, такі сполуки, як ноопепт, підвищують активність серотонінових рецепторів, що призводить до покращення настрою, ясності мислення та зменшення тривожності [117].

- Глутаматергічна модуляція: Модуляція глутамату, основного збудливого нейромедіатора в мозку, є ще одним механізмом, через який ноотропи здійснюють свою дію. Ампакіни, такі як CX-516 та анірацетам, сприяють активності глутаматних рецепторів, зокрема AMPA-рецепторів, які беруть участь у синаптичній пластичності та формуванні пам'яті. Посилюючи глутаматергічну передачу, ці сполуки можуть покращувати навчання та консолідацію пам'яті [118].

- Нейрогенез і синаптогенез: Ноотропи, такі як ноопепт та бакопа моннієрі, сприяють нейрогенезу - утворенню нових нейронів - та синаптогенезу, тобто створенню нових синапсів між нейронами. Ці процеси є важливими для навчання, пам'яті та загальної роботи мозку. Дослідження показують, що ноопепт діє шляхом збільшення експресії нейротрофічного фактору головного мозку (BDNF), білка, який сприяє виживанню та росту нейронів, а також шляхом покращення довготривалої потенціації (LTP), процесу, який є критично важливим для пам'яті [119].

- Зменшення оксидативного стресу: Багато ноотропів мають антиоксидантні властивості, які допомагають захистити мозок від окислювального пошкодження. Такі сполуки, як бакопа монньєрі та панаксовий женьшень, продемонстрували перспективність у зменшенні оксидативного стресу та запалення в мозку, що може сприяти їх нейропротекторним ефектам. Зменшуючи окислювальне пошкодження, ноотропи також можуть допомогти захистити мозок

від вікового зниження когнітивних функцій і таких захворювань, як хвороба Альцгеймера і Паркінсона [120].

- Церебральний кровотік: Відомо, що деякі ноотропи, такі як вінпоцетин, збільшують мозковий кровотік, що покращує доставку кисню та поживних речовин до мозку. Цей ефект особливо корисний для покращення когнітивних функцій, особливо у людей, які страждають на порушення кровопостачання мозку. Доведено, що Вінпоцетин покращує ясність мислення, увагу та короткочасну пам'ять шляхом посилення регіонального кровотоку, таким чином підтримуючи загальну когнітивну функцію [121].

- Модуляція серотоніну та ГАМК: Такі сполуки, як фенібут, l-теанін та бакопа моннієрі відомі своєю здатністю регулювати серотонінову та ГАМК-ергічну системи. L-теанін, сполука, що міститься в зеленому чаї, має анксіолітичні властивості, сприяючи виробленню ГАМК і серотоніну, які сприяють відчуттю спокою і розслаблення. Це може бути особливо корисним для покращення концентрації уваги без тремтіння, яке виникає при вживанні стимуляторів [122]. Аналогічно, фенібут, ГАМК-ергічна сполука, діє як потужний анксіолітик і використовується для зменшення тривожності та сприяння почуттю благополуччя, хоча його застосування вимагає обережності через потенційний ризик розвитку залежності [123]. (Таблиця 1.5)

Певні групи населення, такі як люди з нейродегенеративними захворюваннями, когнітивними порушеннями або розладами сну, можуть отримати значну користь від прийому ноотропних добавок. Наприклад, ноотропи, такі як модафініл, використовуються для покращення неспання та когнітивних функцій у людей з такими станами, як нарколепсія або розлади сну при позмінній роботі [124]. У людей похилого віку такі сполуки, як пірацетам та альфа-GPC, вивчалися на предмет їхнього потенціалу для пом'якшення вікового зниження когнітивних функцій та покращення пам'яті [125].

Таблиця 1.5 - Фармакологічні ефекти засобів з ноотропною дією

Нотроп	Фармакологічні ефекти	Механізм дії
Пірацетам	Покращення пам'яті, навчання, нейропротекція, зменшення тривожності	Модуляція AMPA-рецепторів, підвищення рецепторної чутливості ацетилхоліну, поліпшення кровообігу в головному мозку
Анірацетам	Покращення пам'яті, зосередженості, поліпшення настрою, зменшення тривожності	Модуляція AMPA та NMDA рецепторів, активує серотонінові та допамінові рецептори, покращення синаптичної пластичності
Модафініл	Підвищення бадьорості, поліпшення концентрації, зменшення втоми, покращення когнітивних функцій	Підвищення рівнів допаміну, норепінефрину та гістаміну, стимуляція окислювальних процесів в мозку
Ноопепт	Покращення когнітивних функцій, нейропротекція, поліпшення пам'яті, зменшення тривожності	Активація AMPA, NMDA рецепторів, збільшення рівнів BDNF та NGF, підвищення холінергічної активності
L-теанін	Зменшення стресу, покращення зосередженості, релаксація без седативного ефекту, підвищення настрою	Модулює рецептори ГАМК, серотоніну (5-HT1A), підвищує рівень допаміну, стимулює альфа-хвильову активність мозку
Рацетами (Оксірацетам, Прамірацетам)	Покращення пам'яті, концентрації, нейропротекція, збільшення здатності до навчання	Модуляція AMPA, NMDA рецепторів, активація холінергічної активності, поліпшення пластичності синапсів
Бакопа Моньєрі	Покращення пам'яті, когнітивних функцій, зменшення тривожності, нейропротекція, зниження стресу	Модуляція рівнів серотоніну, допаміну, ацетилхоліну, антиоксидантний ефект, поліпшення нейропластичності
Родиола Рожева	Зниження стресу, покращення когнітивних функцій, поліпшення настрою, антифатугі	Модуляція рівнів серотоніну, допаміну, норепінефрину, зниження рівня кортизолу, антиоксидантна активність
Цитиколін (CDP-холін)	Покращення пам'яті, уваги, когнітивних функцій, нейропротекція, підвищення енергії	Модуляція рівнів ацетилхоліну, підтримка фосфоліпідного обміну в мозкових клітинах, покращення метаболізму у нервовій тканині
Ашваганда	Зменшення стресу, поліпшення когнітивних функцій, підвищення рівня енергії, покращення настрою, проти тривожності	Модулює рецептори ГАМК, серотоніну, знижує рівень кортизолу, антиоксидантний ефект, покращення стійкості до стресу

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

У цьому розділі ми розглянули хімічну структуру, фармакодинаміку та фармакокінетику канабіноїдів, канабіноїдних терпенів та ноотропів. Канабіноїди, зокрема THC і CBD, взаємодіють з рецепторами CB1 і CB2 в ендоканабіноїдній системі, впливаючи на широкий спектр фізіологічних процесів, таких як настрій, біль та імунна відповідь. Їхні терапевтичні ефекти формуються завдяки складним фармакокінетичним профілям, включаючи такі фактори, як біодоступність і метаболізм, які визначають їхню ефективність у клінічному застосуванні.

Канабіноїдні терпени, природні сполуки, що містяться в канабісі, сприяють додатковим фармакологічним ефектам, які посилюють терапевтичний потенціал канабіноїдів. Ці терпени, такі як лімонен, пінен і ліналоол, взаємодіють з ендоканабіноїдною системою та іншими системами рецепторів, впливаючи на загальну дію канабісу. Взаємодія між канабіноїдами та терпенами може призвести до ефекту антуражу, коли їхня спільна дія призводить до підвищення ефективності та ширшого спектру терапевтичних результатів.

З іншого боку, ноотропи - це речовини, призначені для покращення когнітивних функцій, зокрема пам'яті, уваги та навчання. Ці сполуки впливають на різні нейромедіаторні системи, включаючи ацетилхолін, дофамін і глутамат, щоб покращити роботу мозку і сприяти нейропластичності. Ноотропи також мають нейропротекторні властивості, допомагаючи запобігти зниженню когнітивних функцій і підтримуючи психічне благополуччя.

РОЗДІЛ 2. ТЕРПЕНОВІ СПОЛУКИ *Cannabis sativa* L У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

2.1 Терпеновий профіль каннабіноїдів

Терпеновий профіль *C. sativa* (Таблиця 2.1) відіграє вирішальну роль у визначенні терапевтичних властивостей рослини, а також її аромату та смаку. Терпени - це леткі органічні сполуки, що виробляються переважно в залозистих трихомах канабісу, і вони суттєво впливають як на сенсорні, так і на лікувальні ефекти рослини. Вони сприяють антуражному ефекту, коли спільна дія терпенів і канабіноїдів посилює терапевтичні властивості канабісу, часто модифікуючи ефекти THC та інших канабіноїдів для отримання більш збалансованих результатів [14,126].

Мірцен - один з найпоширеніших терпенів у канабісі. Його часто пов'язують із седативними та розслаблюючими ефектами, які зазвичай спостерігаються у штамів з домінуванням індики. Доведено, що мірцен посилює дію THC, посилюючи його седативний ефект і сприяючи розслабленню м'язів, що робить його корисним при таких станах, як безсоння і хронічний біль [127-128]. Крім того, мірцен має протизапальні та знеболювальні властивості, що додатково підтверджує його потенційне терапевтичне застосування [49].

Лимонен, який зазвичай міститься в цитрусових, відомий своїми підбадьорливими властивостями та ефектами, що покращують настрій. Було показано, що він чинить антидепресивну та анксіолітичну дію на тваринних моделях, що робить його перспективним кандидатом для лікування афективних розладів [129]. Лімонен також сприяє фармакокінетиці канабіноїдів, потенційно підвищуючи їхню біодоступність за рахунок збільшення абсорбції в організмі [130]. Це робить його цінним компонентом у штамах канабісу, які призначені для покращення настрою та сприяння ясності мислення.

Каріофілен є унікальним серед терпенів канабісу, він взаємодіє з рецептором CB2 в ендоканабіноїдній системі, що пов'язаний з імунною функцією та

регуляцією запалення. Каріофілен має сильні протизапальні, знеболювальні та нейропротекторні властивості, що робить його перспективним кандидатом для лікування таких станів, як артрит, нейродегенеративні захворювання та хронічний біль [131-132]. Крім того, було показано, що каріофілін пом'якшує деякі небажані ефекти THC, такі як параноя, завдяки взаємодії з рецепторами CB2 [133].

Пінен - терпен, що міститься в хвої сосни та інших хвойних дерев, має кілька потенційних терапевтичних застосувань, включаючи бронходилатацію, протизапальну дію та потенційне покращення когнітивних функцій. Дослідження показали, що пінен може протидіяти деяким порушенням короткочасної пам'яті, спричиненим THC, таким чином покращуючи когнітивні функції у споживачів канабісу. Крім того, пінен може полегшити респіраторні захворювання, такі як астма, завдяки своїм бронхолітичним ефектам [134].

Терпінолен є менш поширеним терпеном у канабісі, але все ж робить свій внесок у загальний фармакологічний профіль рослини. Вважається, що він має антиоксидантні, антимікробні та седативні властивості. Хоча дослідження його специфічних ефектів у канабісі все ще обмежені, попередні дослідження припускають, що терпінолен може мати заспокійливу дію і може відігравати певну роль у зниженні тривожності та сприяти розслабленню при використанні в поєднанні з іншими терпенами [130].

Ліналоол, широко відомий своїми заспокійливими та седативними властивостями. Він має значні анксіолітичні ефекти, які можуть допомогти зменшити тривожність і сприяти сну, що робить його потенційним терапевтичним засобом для лікування тривожних розладів і безсоння. Ліналоол також має нейропротекторні властивості, які можуть бути корисними для профілактики нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера [130].

Таблиця 2.1 - Терпеновий профіль каннабіноїдів різних штамів канабісу

Канабіноїд	Основні терпени	Потенційні ефекти	Зазначені варіанти/ штами канабісу
Тетрагідроканабінол (THC)	**Мірцен, пінен, лімонен, кариофіллен**	Ейфорія, релаксація, зменшення болю, антистресовий ефект, зменшення запалення	OG Kush, Sour Diesel, Purple Haze
Канабідіол (CBD)	**Лаврен, терпінен-4-ол, лімонен, кариофіллен**	Релаксація, зменшення тривожності, протизапальні властивості, анксіолітичний ефект	Charlotte's Web, ACDC, Harlequin
Тетрагідроканабіварин (THCV)	**Пінен, терпінен, мірцен**	Підвищення енергії, стимуляція апетиту, зменшення тривожності, стимулює пам'ять	Durban Poison, Pineapple Purps
Канабігерол (CBG)	**Ліналоол, пінен, камерен**	Антибактеріальний, протизапальний, зменшення болю, нейропротекція	Super Glue, Jack Frost, White CBG
Канабіхромен (CBC)	**Ліналоол, кариофіллен, пінен**	Антидепресивний, протизапальний, зменшення болю, стимуляція росту клітин	Strawberry Cough, Trainwreck
Канабіноїди з кислим компонентом (THCA, CBDA, CBGa)	**Мірцен, пінен, камфора**	Антиоксидантний ефект, антизапальний, може покращувати настрій та знижувати стрес	Hemp, Charlotte's Web, Hemp varieties

Ефект антуражу - це важлива концепція для розуміння того, як терпени синергічно діють з канабіноїдами. Цей ефект полягає в тому, що канабіноїди та терпени взаємодіють один з одним для отримання більш комплексного терапевтичного ефекту. Наприклад, в той час як THC може викликати почуття тривоги у деяких користувачів, присутність лімонену або ліналоолу може пом'якшити ці ефекти і забезпечити більш збалансований і заспокійливий досвід. Присутність різних терпенів також може посилювати або послаблювати специфічні фізіологічні реакції, такі як протизапальна або знеболювальна дія, шляхом модуляції активності рецепторів [134].

2.2 Терпени як модулятори розробки лікарських засобів

Одним з ключових шляхів впливу терпенів на формування лікарських засобів є модуляція біодоступності. Біодоступність - це ступінь і швидкість, з якою речовина всмоктується і стає доступною для тканин-мішеней. Доведено, що деякі терпени підвищують біодоступність канабіноїдів, впливаючи на їх всмоктування, розподіл і метаболізм. Наприклад, мірцен, один з найпоширеніших терпенів у канабісі, збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єру, що дозволяє більш ефективно всмоктувати канабіноїди, такі як ТНС. Мірцен також може посилювати седативний ефект ТНС, сприяючи більш глибокому терапевтичному впливу при використанні в поєднанні з певними штамами канабісу [14, 135].

Крім того, було доведено, що лімонен і каріофілен впливають на абсорбцію канабіноїдів. Лімонен, відомий своїми підбадьорливими та покращуючими настрій властивостями, підвищує розчинність деяких канабіноїдів, що може покращити їхню біодоступність при пероральному застосуванні. З іншого боку, було показано, що каріофілін має унікальну взаємодію з CB2 рецептором, впливаючи на активність канабіноїдних рецепторів і потенційно підвищуючи ефективність канабіноїдів у терапевтичних цілях, таких як знеболення та зменшення запалення [49, 136].

Терпени також відіграють важливу роль у метаболізмі ліків, модулюючи активність ферментів, відповідальних за метаболізм різних препаратів, включаючи канабіноїди. Ці ферменти в основному належать до сімейства цитохромів P450, групи ферментів, що беруть участь у біотрансформації багатьох фармацевтичних препаратів та ендогенних сполук. Наприклад, було показано, що терпінолен взаємодіє з ферментами цитохрому P450, впливаючи на метаболічні шляхи канабіноїдів і змінюючи їхню фармакокінетику. Ця модуляція потенційно може призводити до посилення або послаблення терапевтичних ефектів залежно від конкретного ферменту та концентрації терпену в системі [137].

Пінен, ще один поширений терпен канабісу, може впливати на активність CYP2C9 та CYP3A4, двох ферментів, які відіграють ключову роль у метаболізмі канабіноїдів. Інгібуючи або стимулюючи ці ферменти, пінен може змінювати тривалість дії та силу канабіноїдів, що може бути корисним при розробці більш цілеспрямованої терапії на основі канабісу з контрольованими фармакологічними ефектами [138].

Терпени також можуть змінювати дію канабіноїдів, взаємодіючи з різними рецепторними системами організму, такими як ендоканабіноїдні рецептори (CB1 і CB2), серотонінові рецептори та інші сигнальні шляхи. Це має вирішальне значення в контексті ліків на основі канабісу, оскільки терпени можуть допомогти точно налаштувати дію канабіноїдів, таких як THC і CBD, або посилюючи їхні терапевтичні властивості, або пом'якшуючи їхні побічні ефекти.

Наприклад, ліналоол, терпен, відомий своїми заспокійливими властивостями, може взаємодіяти з серотоніновими рецепторами, викликаючи анксіолітичні та седативні ефекти. Така модуляція серотонінової сигналізації в поєднанні з дією канабіноїдів може посилити терапевтичний потенціал канабісу в лікуванні тривоги, безсоння та інших розладів настрою [139]. Аналогічно, каріофілен, вибірково зв'язуючись з рецепторами CB2, може надавати протизапальну дію без психоактивних ефектів, які зазвичай асоціюються з THC, що робить його важливим модулятором у терапії хронічного болю та запалення на основі канабіноїдів [140].

2.3 Застосування терпенів у розробці ноотропних лікарських засобів

Одним з ключових механізмів, за допомогою якого канабіноїди та терпени сприяють розробці ноотропних препаратів, є їхня здатність взаємодіяти з ендоканабіноїдною системою (ECS), яка відіграє вирішальну роль у регулюванні пам'яті, настрою, навчання та нейропластичності. ECS через свої рецептори CB1 і CB2 модулює різні когнітивні процеси, а канабіноїди, такі як THC і CBD, у

поєднанні з терпенами, такими як ліналоол або пінен, можуть позитивно впливати на ці процеси. Пінен, наприклад, був запропонований для протидії деяким порушенням короткочасної пам'яті, спричиненим ТНС, що робить його перспективним кандидатом для покращення функції пам'яті в ноотропних препаратах [141-142]. Крім того, ліналоол, відомий своїми заспокійливими та анксіолітичними властивостями, може допомогти полегшити стрес і тривогу, створюючи більш сприятливий психічний стан для покращення когнітивних функцій.

Терпени, такі як терпінолен і лімонен, також мають помітні нейропротекторні ефекти, впливаючи на вивільнення нейромедіаторів і сприяючи нейрогенезу, що може бути корисним при лікуванні таких станів, як хвороба Альцгеймера або інших форм деменції. Зокрема, лимонен асоціюється з покращенням настрою та зменшенням симптомів депресії, що потенційно робить його доповненням до ноотропних препаратів, спрямованих на підвищення емоційної стійкості та ясності розуму [143-144].

Окрім впливу на ЦНС, терпени в поєднанні з канабіноїдами можуть впливати на інші нейромедіаторні системи, які відіграють ключову роль у когнітивних функціях. Наприклад, CBD у поєднанні з мирценом або терпіноленом показав потенціал для підвищення активності дофаміну та серотоніну, які є критично важливими для регуляції настрою, пам'яті та навчання [14]. Ці взаємодії особливо актуальні в контексті нейродегенеративних захворювань або зниження когнітивних функцій, коли порушення серотонінової або дофамінової сигналізації сприяють патофізіології таких станів, як хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера.

Каріофілен, ще один важливий терпен, взаємодіє з рецептором CB2, який в першу чергу відповідає за імунну функцію та запалення. Ця взаємодія може допомогти зменшити нейрозапалення, яке пов'язане з різними когнітивними порушеннями та нейродегенеративними розладами. Завдяки цим механізмам

комбінація канабіноїдів і терпенів може допомогти підтримати когнітивні функції як у здорових людей, так і у тих, хто страждає від когнітивних порушень внаслідок старіння або хвороби [49, 145].

Концепція "ефекту супроводу", коли канабіноїди і терпени діють синергічно, посилюючи терапевтичні ефекти один одного, особливо важлива при розробці ноотропних препаратів. Поєднуючи специфічні терпени з канабіноїдами, можна створювати препарати, які не тільки покращують когнітивні функції, але й зменшують побічні ефекти, часто пов'язані з вживанням канабіноїдів у чистому вигляді, такі як тривожність або седативний ефект [146].

У випадку з Хворобою Паркінсона дослідження показали, що такі терпени, як ліналоол, можуть мати нейропротекторні властивості, зменшуючи окислювальне пошкодження і сприяючи виживанню нейронів. Аналогічно, було виявлено, що CBD у поєднанні зі специфічними терпенами зменшує бета-амілоїдні бляшки, які є ознакою хвороби Альцгеймера, що дозволяє припустити, що комбінації канабіноїдів і терпенів можуть запропонувати нові терапевтичні підходи до лікування когнітивного зниження, пов'язаного з цими розладами [147-148].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

У цьому розділі ми дослідили багатогранну роль канабіноїдних терпенів, особливо в поєднанні з ноотропними сполуками, та їхній потенціал у розробці фармакологічних препаратів. Терпени Cannabis sativa, такі як лімонен, мірцен, пінен, каріофілен та інші, сприяють формуванню характерного аромату та смаку рослини, але їх біологічні ефекти виходять далеко за межі цих сенсорних атрибутів. Ці терпени демонструють значні фармакологічні властивості, впливаючи на різні фізіологічні процеси, такі як знеболення, запалення, когнітивні функції та регулювання настрою.

Ми заглибилися в хімічну різноманітність канабіноїдних терпенів і дослідили, як їхні специфічні молекулярні структури впливають на їхні фармакодинамічні властивості. Ці терпени взаємодіють з організмом складним чином, часто працюючи синергічно з канабіноїдами, такими як THC і CBD, тим самим посилюючи їхні ефекти і пропонуючи нові терапевтичні можливості. Фармакокінетика терпенів, включаючи їх всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення, ще раз демонструє їх потенціал для терапевтичного використання, хоча багато аспектів ще потребують ретельного вивчення.

Зокрема, поєднання канабіноїдних терпенів з ноотропними сполуками відкриває широкі можливості для розробки методів лікування, спрямованих на поліпшення когнітивних функцій, лікування неврологічних розладів і забезпечення нейропротекції. Ноотропи, сполуки, відомі своїми когнітивними ефектами, можуть отримати вигоду від синергетичних ефектів канабіноїдних терпенів, які можуть посилити їхню ефективність або модулювати їхні ефекти в корисний бік. Ця синергія вказує на багатообіцяюче майбутнє для поліфармакологічних підходів, коли кілька сполук працюють разом для досягнення кращих терапевтичних результатів.

Крім того, терапевтичне застосування терпенів у лікуванні болю, тривоги, депресії та неврологічних розладів демонструє їх широкий потенціал. Здатність терпенів впливати на нейромедіаторні системи, модулювати запалення та взаємодіяти з канабіноїдними рецепторами свідчить про те, що вони можуть мати значні терапевтичні переваги в лікуванні станів, пов'язаних з когнітивною дисфункцією або розладами настрою.

РОЗДІЛ 3: СКЛАД ТА ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НООТРОПНОЇ ДІЇ

3.1. Характеристика основних і допоміжних речовин

Для створення таблеток з канабіноїдами високої терапевтичної активності й ноотропами слід обирати сорти конопель із високим вмістом канабіноїдів, які містять альфа-2-пінен і бета-2-пінен. У таблиці 3.1 наведені рекомендовані сорти конопель із відповідними характеристиками.

Таблиця 3.1 - Вміст канабідіолу та терпеноїдів у різних сортах конопель

№	Показник	Сорти конопель, %		
		ACDC	Harle-Tsu	Cannatonic
1	CBD	16–20	18–22	15–18
2	Альфа-пінен	0,5–1	0,6–1,2	0,4–0,8
3	Бета-пінен	0,3–0,8	0,4–1	0,3–0,7
4	Мірцен, лімонен	+	-	-
5	Каріофілен, гумулен	-	+	-
6	Ліналоол, терпінолен	-	-	+

Опис: ACDC — це сорт, багатий на CBD і практично позбавлений психоактивного THC (<0,5%). Його терпеновий профіль містить високий рівень альфа-2-пінену, що сприяє покращенню пам’яті та когнітивних функцій завдяки антизапальним властивостям [169].

Опис: Harle-Tsu — це гібридний сорт, спеціально розроблений для високого вмісту CBD та потужного терапевтичного ефекту. Завдяки бета-пінену цей сорт має протизапальні та антимікробні властивості, які підсилюють дію CBD та ноотропів у формулі [170].

Опис: Cannatonic поєднує помірний рівень CBD із багатим терпеновим профілем, що робить його ідеальним для терапевтичного використання. Альфа- і бета-пінен у цьому сорті мають синергетичний ефект із CBD, покращуючи циркуляцію крові й когнітивну активність [171].

Для розробки комбінації з канабіноїдами обрано Ноопепт (Noopept). Цей препарат має певні переваги над іншими, що й обумовило наш вибір:

- Синергетична дія з CBD: Ноопепт підсилює нейропротекторний ефект CBD, сприяючи регенерації нейронів та покращенню пам’яті.
- Висока ефективність при низьких дозах: ноопепт активний у мікродозах (10–30 мг), що зменшує навантаження на організм [172].
- Відсутність побічних ефектів: на відміну від інших ноотропів, наприклад, пірацетаму, Ноопепт має кращий профіль безпеки.

Для забезпечення ефективного виробництва та стабільності таблеток було вибрано наступні речовини:

1. Мікрокристалічна целюлоза - як наповнювач. Забезпечує механічну стабільність і зручність у пресуванні [173].
2. Манітол - для поліпшення текстури та смакових властивостей таблетки [174].
3. Кросповідон — як розпадник для швидкого вивільнення активних речовин у шлунково-кишковому тракті [175].
4. Магнію стеарат - як мастило для запобігання прилипанню суміші [176].
5. Антиоксиданти (наприклад, аскорбінова кислота) — для захисту терпенів і канабіноїдів від деградації [177].

3.2 Технологічне обладнання для виробництва таблеток

Для створення таблеток з канабіноїдами, терпенами та ноотропами необхідно використовувати сучасне обладнання, що забезпечує точність дозування, однорідність суміші, стабільність активних речовин та відповідність вимогам GMP (Належної виробничої практики). У цьому розділі описано обладнання для кожного етапу виробництва таблеток.

Підготовка сировини, огляд технологічного обладнання:

Подрібнювач для вихідних матеріалів. Перед змішуванням всі речовини та допоміжні матеріали повинні бути подрібнені до оптимального розміру. Для цього використовується подрібнювач Frewitt HammerWitt-6 (Рис. 3.1) [149].

Рисунок 3.1 – Зовнішній вигляд подрібнювача Frewitt HammerWitt-6

HammerWitt-6 — це молотковий подрібнювач, який забезпечує контрольоване подрібнення матеріалів до розміру частинок від 30 до 150 мкм. Він ефективно обробляє термочутливі матеріали, зокрема канабіноїди та терпенові екстракти, запобігаючи їх деградації.

Сито для просіювання. Для забезпечення однорідності частинок використовується просіювальне обладнання Quadro Comil U20 (Рис. 3.2) [150].

Рисунок 3.2 – Зовнішній вигляд просіювального обладнання Quadro Comil U20.

Quadro Comil U20 забезпечує рівномірну класифікацію частинок для подальшого змішування. Його конструкція дозволяє швидко змінювати сито, що забезпечує гнучкість у роботі з різними матеріалами.

Змішувач для сухих порошків. Для однорідного розподілу активних речовин і допоміжних матеріалів використовується змішувач Lodige FKM 2000 (Рис. 3.3) [151].

Рисунок 3.3 – Зовнішній вигляд змішувача Lodige FKM 2000.

Lodige FKM 2000 — це високошвидкісний змішувач, який забезпечує рівномірне перемішування навіть складних формул з різною щільністю компонентів. Внутрішній ротор із ножами запобігає агломерації, що критично важливо при роботі з канабіноїдами та липкими терпенами.

Вологий гранулятор. Для формування гранул використовується гранулятор GEA Pharma Connect™ (Рис.3.4) [152].

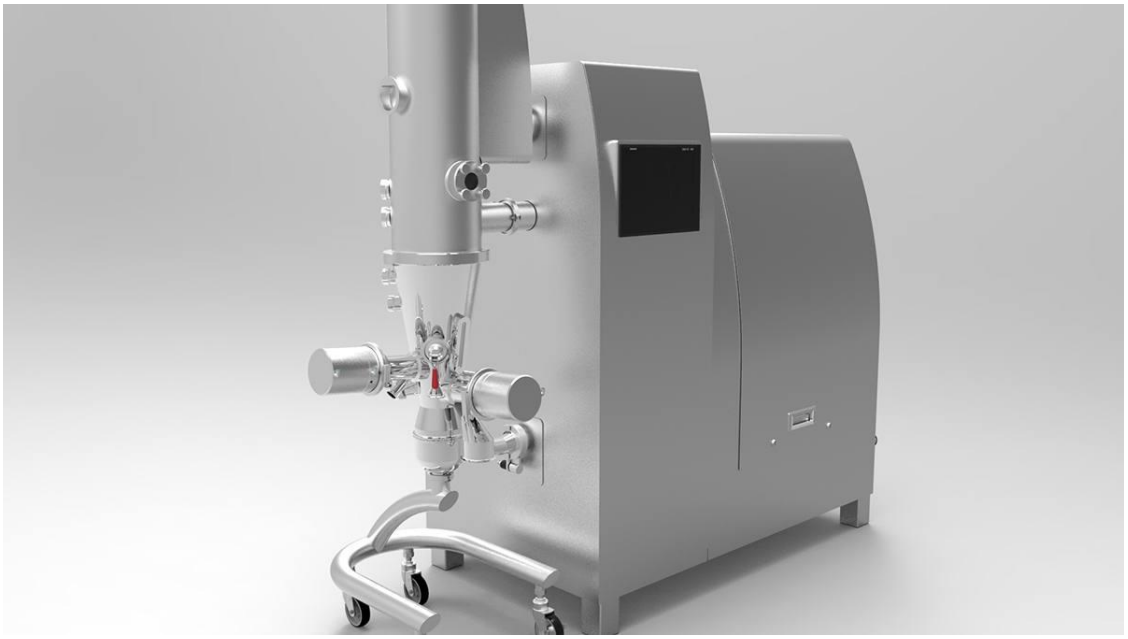


Рисунок 3.4 - Зовнішній вигляд гранулятора GEA Pharma Connect

GEA Pharma Connect™ дозволяє здійснювати як вологу, так і суху грануляцію. Система оснащена датчиками контролю розміру гранул, що забезпечує високу точність і стабільність процесу. Це обладнання ідеально підходить для формул із канабіноїдами, адже дозволяє уникнути деградації активних речовин.

Сушарка для гранул. Для сушіння гранул використовується сушарка Glatt GPCG 2 [153] (Рис. 3.5).

Рисунок 3.5 - Зовнішній вигляд сушарки Glatt GPCG 2.

Сушарка Glatt GPCG 2 працює на основі технології псевдозрідженого шару. Це забезпечує рівномірне сушіння гранул без перегріву, що критично важливо для термолабільних компонентів, таких як терпенові екстракти.

Таблетковий прес. Основним етапом виробництва є пресування таблеток. Для цього рекомендовано використовувати таблетковий прес Fette Compacting 2090i (Рис. 3.6) [154].

Fette Compacting 2090i забезпечує високу швидкість виробництва (до 400 000 таблеток на годину) і підтримує багатошарове пресування. Це дозволяє створювати таблетки з точною дозою активних речовин та необхідною механічною міцністю.

Рисунок 3.6 - Зовнішній вигляд таблеткового пресу Fette Compacting 2090i.

Устаткування для нанесення плівкового покриття. Для нанесення плівкового покриття на таблетки використовується система Bohle BTC 100 [155] (Рис. 3.7).

Рисунок 3.7 - Зовнішній вигляд Bohle BTC 100.

Bohle BTC 100 застосовується для нанесення рівномірного плівкового покриття, яке захищає канабіноїди та терпенові профілі від окислення та світла. Крім того, покриття покращує смакові властивості таблеток і забезпечує контрольоване вивільнення активних інгредієнтів.

Устаткування для аналізу порошків і таблеток. Для контролю якості використовують аналітичну систему Copley Tapped Density Tester TD1 [156] Рис. 3.8).

Рисунок 3.8 - Зовнішній вигляд аналітичної системи
Copley Tapped Density Tester TD1

Copley TD1 забезпечує точний аналіз сипучості порошків і гранул, що дозволяє виявити можливі відхилення в однорідності партії.

Спектрофотометр. Для перевірки стабільності канабіноїдів використовується Agilent Cary 60 UV-Vis [157] (Рис. 3.9).

Рисунок 3.9 - Зовнішній вигляд спектрофотометр Agilent Cary 60 UV-Vis

Цей спектрофотометр забезпечує аналіз стабільності та чистоти активних інгредієнтів. Його висока чутливість дозволяє виявляти навіть незначні деградаційні зміни у формулі.

3.3 Характеристика етапів виробництва таблеток

Виробництво таблеток із канабіноїдами, терпенами та ноотропами складається з кількох ключових етапів, які забезпечують належну стабільність і терапевтичну ефективність кінцевого продукту. У цьому розділі детально описано кожен етап процесу з використанням відповідного обладнання, зазначеного раніше.

Підготовка сировини. На першому етапі всі компоненти проходять підготовку для забезпечення їх однорідності, стабільності та точного дозування.

Активні компоненти – продукт з канабісу сорту Harle-Tsu — джерело високоякісного CBD (до 20%) з багатим терпеновим профілем, включаючи α-пінен і β-пінен. Цей сорт був обраний через його високий терапевтичний потенціал у поєднанні з ноотропами.

Активні компоненти - ноопепт (Noopept) — синтетичний пептид із нейропротекторними, когнітивно-стимулювальними та анксіолітичними властивостями. Його вибір зумовлений синергетичим ефектом у поєднанні з CBD, що покращує пам’ять, концентрацію та зменшує тривожність.

Етапи підготовки

I. Подрібнення: для зменшення розміру частинок канабіноїдного екстракту та ноотропу застосовують молотковий подрібнювач Frewitt HammerWitt-6. Подрібнення забезпечує отримання частинок розміром 30–150 мкм, необхідних для рівномірного змішування [149].

II. Просіювання: для однорідності розміру частинок використовують сито Quadro Comil U20. Це обладнання дозволяє усунути надмірно великі частинки, що підвищує якість суміші [150].

III. Грануляція

Для формування стабільних гранул використовується метод вологого гранулювання з використанням гранулятора GEA Pharma Connect™.

Процес вологого гранулювання:

1. Змішування порошків:

Активні інгредієнти (екстракт Harle-Tsu та Ноопепт) змішують із допоміжними речовинами, такими як мікрокристалічна целюлоза, лактоза та стеарат магнію.

2. Додавання грануляційної рідини:

Як грануляційну рідину використовують водний розчин PVP (полівінілпіролідону), який рівномірно розпилюють по суміші.

3. Гранулювання:

Ротор гранулятора обертається, утворюючи щільні гранули з високою однорідністю.

IV. Сушіння гранул

Гранули сушать у сушарці Glatt GPCG 2, яка працює за принципом псевдозрідженого шару.

Процес сушіння:

- Гранули обробляють теплим повітрям (до 50°C), забезпечуючи рівномірне видалення вологи.

- Залишкова вологість гранул зменшується до 1–2%, що мінімізує ризик деградації канабіноїдів і забезпечує стабільність препарату [153].

V. Пресування таблеток

Готові сухі гранули передаються на етап пресування за допомогою таблеткового преса Fette Compacting 2090i.

Процес пресування:

- Завантаження гранул: гранули рівномірно подаються в матрицю преса.

- Формування таблеток: під дією тиску пуансона формуються таблетки із заданими розмірами, масою та механічною міцністю.

- Контроль якості на етапі пресування: автоматичний контроль системи дозволяє перевіряти вагу та щільність кожної таблетки в режимі реального часу [154].

VI. Нанесення покриття

Таблетки покриваються плівковим шаром за допомогою системи Bohle BTC 100, що забезпечує їх захист та покращення властивостей.

Процес нанесення покриття:

- Приготування плівкового розчину: основу покриття становить гіпромелоза (HPMC), яка створює гладку, міцну оболонку.

- Нанесення покриття: таблетки обертаються у барабані Bohle BTC 100, де розчин плівки рівномірно розпилюється.

- Сушіння: сушіння покритих таблеток відбувається теплим повітрям, що забезпечує міцність і стабільність плівки [155].

3.4 Контроль якості виробництва

На завершальному етапі виробництва здійснюють багаторівневий контроль якості:

1. Перевірка сипучості гранул:

Здійснюється за допомогою Copley Tapped Density Tester TD1, який визначає однорідність та щільність гранул [156].

2. Спектрофотометричний аналіз:

За допомогою Agilent Cary 60 UV-Vis перевіряють стабільність канабіноїдів і наявність деградаційних продуктів.

3. Фізичні властивості таблеток:

Механічну міцність, абразивність та швидкість розчинення аналізують за допомогою інтегрованих систем контролю.

Контроль якості вихідних матеріалів:

Контроль якості вихідних матеріалів є критично важливим етапом виробництва фармацевтичних препаратів. Це забезпечує відповідність фізико-хімічних і мікробіологічних властивостей компонентів стандартам, необхідним для отримання стабільного, ефективного та безпечного продукту. У цьому підрозділі розглянемо методи аналізу та обладнання, яке використовується для контролю якості активних речовин, допоміжних речовин і готової гранульованої суміші перед пресуванням.

Контроль якості активних речовин:

Для активних речовин, таких як екстракт Harle-Tsu (канабіноїди з високим вмістом CBD, α-пінену та β-пінену) і Ноопепт, проводять такі аналізи:

1. Аналіз ідентифікації: для підтвердження ідентичності активних речовин використовують спектрофотометр Agilent Cary 60 UV-Vis.

- Методика: спектри поглинання порівнюють із референсними спектрами CBD та Ноопепту.

- Результат: підтвердження наявності цільових речовин у відповідних концентраціях.

Кількісний аналіз

Для визначення концентрації CBD у екстракті та Ноопепту застосовується Agilent 1290 Infinity II LC – система високоефективної рідинної хроматографії.

- Зразки ін'єктуються в колонку, де компоненти розділяються за полярністю.

- Кількість активної речовини визначається шляхом інтеграції піків на хроматограмі.

Мікробіологічний аналіз

Для виключення контамінації активних компонентів патогенними мікроорганізмами використовують живильні середовища.

- Використовується автоматична система Milliflex® Quantum для швидкої оцінки мікробного навантаження.

- Результат: перевірка відповідності мікробіологічних параметрів стандартам GMP.

Контроль якості допоміжних речовин:

Допоміжні речовини, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза та стеарат магнію, проходять контроль за такими показниками:

1. Розмір частинок

Для аналізу розміру частинок використовується лазерний дифрактометр Malvern Mastersizer 3000 (Рис. 3.10).

Рисунок 3.10 - Зовнішній вигляд лазерного дифрактометр Malvern Mastersizer 3000

- Результат: розподіл частинок за розміром, що гарантує однорідність суміші.

2. Вологість

Вологість допоміжних речовин вимірюється за допомогою інфрачервоного аналізатора вологості Mettler Toledo HX204 (Рис. 3.11).

Рисунок 3.11 - Зовнішній вигляд інфрачервоного аналізатора вологості Mettler Toledo HX204)

- Методика: вимірювання масових втрат при нагріванні до 105°C.

- Результат: відповідність рівня вологості встановленим межам для кожної речовини.

3. Сипучість і щільність

Оцінка сипучості проводиться за допомогою пристрою Copley Tapped Density Tester TD1, який визначає об'ємну та насипну щільність.

- Результат: визначення показників, необхідних для забезпечення якісного пресування таблеток.

4. Контроль якості гранульованої суміші

Перед пресуванням таблетки необхідно провести аналіз гранульованої суміші, що включає канабіноїди, Ноопепт та допоміжні речовини.

4.1. Однорідність суміші

Для визначення рівномірності розподілу активних інгредієнтів у гранулах використовується Agilent Cary 60 UV-Vis.

- Методика: аналіз проб із різних частин партії.

- Результат: підтвердження рівномірного вмісту CBD та Ноопепту.

4.2. Сипучість і компресійні властивості

Аналіз сипучості проводять на Copley Tapped Density Tester TD1, а механічну міцність гранул визначають за допомогою преса Fette Compacting 2090i (у тестовому режимі).

- Результат: оцінка здатності гранул формувати стабільні таблетки.

4.3. Вологість гранул

Залишкову вологість гранул вимірюють на Mettler Toledo HX204, щоб гарантувати їхню стабільність.

- Результат: забезпечення рівня вологості 1–2%, необхідного для стабільності активних речовин і допоміжних компонентів.

5. Мікробіологічний контроль

Усі партії сировини та гранульованої суміші проходять обов'язковий мікробіологічний контроль. Для цього використовується автоматизована система Milliflex® Quantum (Рис. 3.12).

Рисунок 3.12 - Зовнішній вигляд автоматизованої системи Milliflex® Quantum

- Методика: фільтрація зразка через мембрану з подальшою інкубацією на живильному середовищі.

- Результат: підтвердження відсутності контамінації патогенними мікроорганізмами та відповідність нормам Європейської фармакопеї [168].

Протоколи та документація

Усі результати аналізів документуються відповідно до стандартів GMP і GLP. Це включає:

1. Протоколи аналізів: результати перевірки активних і допоміжних речовин.

2. Сертифікати якості: документи, що підтверджують відповідність матеріалів фармакопейним стандартам.

3. Архівування даних: зберігання результатів у лабораторній інформаційній системі (LIMS) для забезпечення простежуваності.

3.5 Валідація технологічного процесу вироництва.

Валідація процесу виробництва є ключовим аспектом у забезпеченні якості лікарського засобу. Вона підтверджує, що всі етапи виробництва стабільно забезпечують отримання продукту, який відповідає встановленим специфікаціям. У цьому розділі розглянуто процедури валідації кожного етапу виробництва таблеток із канабіноїдами (Harle-Tsu) та Ноопептом, з акцентом на використанні обладнання, описаного в підрозділі 3.

Підготовчий етап: кваліфікація обладнання

Перед валідацією процесу проводиться кваліфікація обладнання:

1. Інсталяційна кваліфікація (IQ):

- Перевірка правильності встановлення обладнання, такого як Frewitt HammerWitt-6, Quadro Comil U20, та інші.

- Оцінюється відповідність технічним характеристикам, зазначеним у документації виробника [149].

2. Операційна кваліфікація (OQ):

- Тестування обладнання за стандартних умов експлуатації, зокрема продуктивність гранулятора GEA PharmaConnect™ та сушарки Glatt GPCG 2.

- Результати підтверджують, що обладнання працює належним чином.

3. Продуктивна кваліфікація (PQ):

- Виконуються тести з використанням реальних сировинних матеріалів.

- Наприклад, перевіряється рівномірність грануляції та стабільність вологого середовища.

Валідація процесу підготовки сировини

Подрібнення

- Для забезпечення точного розміру частинок сировини (Harle-Tsu і Ноопепт) проводяться три валідаційні серії з використанням Frewitt HammerWitt-6.

- Параметри: швидкість обертання ротора, контроль температури під час подрібнення.

- Результати: розподіл частинок відповідає вимогам (30–150 мкм).

Просіювання

- Після подрібнення якість сировини перевіряється на Quadro Comil U20, щоб підтвердити однорідність розміру частинок [150].

- Усі валідаційні серії демонструють мінімальну варіабельність результатів.

Валідація процесу грануляції

Процес вологого гранулювання підтверджується на обладнанні GEA PharmaConnect™ за такими параметрами:

1. Додавання грануляційної рідини

- Валідація забезпечує рівномірне зволоження суміші. Для цього визначається оптимальний тиск і швидкість подачі рідини.

2. Формування гранул

- Гранули перевіряють на розмір, щільність і вологість після гранулювання.

- Використовуються Malvern Mastersizer 3000 і Mettler Toledo HX204 для аналізу вологості.

Процес сушіння

- Валідація сушарки Glatt GPCG 2:

- Перевіряється рівномірність видалення вологи з гранул при різних температурних режимах (40–50°C).

- Результати: залишкова вологість гранул ≤2% у всіх трьох валідаційних серіях [153].

Валідація процесу пресування таблеток

Таблетковий прес Fette Compacting 2090i проходить валідацію за такими параметрами:

1. Однорідність ваги таблеток

- Кожна серія таблеток (≥100 зразків) зважується для підтвердження відповідності допустимим відхиленням (±5% від заявленої ваги).

2. Механічна міцність

- Міцність таблеток тестується за допомогою інтегрованого пристрою преса.

- Параметри, як-от товщина та щільність таблеток, відповідають вимогам [154].

Валідація процесу нанесення покриття

Процес нанесення плівкового покриття валідується на системі Bohle BTC 100:

1. Рівномірність покриття

- Візуальний контроль та спектрофотометричний аналіз підтверджують, що всі таблетки рівномірно покриті.

2. Механічна стабільність

- Покриті таблетки тестуються на стійкість до механічного впливу, зокрема абразивності.

Валідація системи контролю якості

1. Аналітичні методи

- Методи аналізу, такі як спектрофотометрія (Agilent Cary 60 UV-Vis) і рідинна хроматографія (Agilent 1290 Infinity II LC), проходять валідацію відповідно до вимог ICH Q2.

Мікробіологічний контроль

- Система Milliflex ® Quantum забезпечує відтворюваність результатів під час аналізу мікробної контамінації.

3. Протоколи тестування

- Усі методи перевіряються на точність, специфічність, лінійність і відтворюваність.

Документація процесу валідації

Результати валідації документуються у вигляді:

1. Плану валідації: визначення етапів, методів і критеріїв прийнятності.

2. Протоколів валідації: запис усіх параметрів і результатів.

3. Звіту про валідацію: підсумковий документ, що підтверджує відповідність процесу GMP.

Пакування та зберігання таблеток

Правильне пакування та зберігання є заключними етапами виробничого процесу, які забезпечують збереження якості, стабільності та ефективності препарату протягом усього терміну придатності. У цьому підрозділі детально розглянуто процеси пакування, обладнання, яке використовується, та умови зберігання таблеток із канабіноїдами (Harle-Tsu) і Ноопептом.

Пакування таблеток

Процес пакування включає кілька етапів: блістерне пакування, вторинне пакування та маркування.

Етап 1: Формування блістерів

- Використовується блістерна машина Uhlmann BEC 300.
- Матеріали:
  - Плівка з ПВХ/ПВДХ для осередків.
  - Алюмінієва фольга для герметичного запаювання.
- Технологічні параметри:
  - Температура запаювання: 140–160°C.
  - Швидкість подачі плівки: до 300 упаковок на хвилину.
- Контроль якості:
  - Автоматична система перевірки герметичності блістерів та виявлення дефектів за допомогою оптичного сканера.

Етап 2: Вторинне пакування

- Після формування блістерів вони пакуються в картонні коробки за допомогою машини IMA C2000.

- Процес:

- Блістери вкладаються разом з інструкціями в коробки.

- Кожна коробка запечатується для забезпечення цілісності упаковки.

Етап 3: Маркування та ідентифікація

- Для друку штрих-кодів, номерів серій і термінів придатності використовується індустріальний принтер Videojet 1580.

- Контроль якості: перевірка чіткості друку та коректності даних за допомогою системи візуального контролю Cognex In-Sight 7000.

Контроль якості упакованої продукції

1. Герметичність упаковки

- Тестування герметичності проводиться за допомогою вакуумної системи Labthink MFY-01.

- Методика: створення вакууму та занурення блістерів у воду для виявлення бульбашок.

- Результат: підтвердження відсутності порушень герметичності.

2. Механічна стійкість

- Випробування на міцність упаковки виконується на пристрої Instron 5567.

- Перевіряється здатність упаковки витримувати механічний тиск і удари під час транспортування.

3. Маркування

- Всі етикетки та маркування перевіряються на відповідність законодавчим вимогам і читаємість за допомогою системи Cognex In-Sight 7000.

Умови зберігання

Для забезпечення стабільності активних компонентів (канабіноїди та Ноопепт) таблетки повинні зберігатися у відповідних умовах:

1. Температура

- Рекомендований температурний діапазон: 15–25°C.

- Зберігання здійснюється в холодильних камерахLiebherr LGv 5010, які забезпечують стабільний контроль температури.

2. Вологість

- Відносна вологість: не більше 50%.

- Використання осушувальних систем Munters ML270 для підтримання оптимального рівня вологості.

3. Освітлення

- Таблетки повинні зберігатися в умовах, які захищають їх від прямого впливу світла.

- Пакування в непрозорі коробки з додатковим захистом від УФ-випромінювання.

4. Термін придатності

- На основі стабільності активних інгредієнтів та допоміжних речовин встановлюється термін придатності 24 місяці, за умови дотримання рекомендованих умов зберігання.

Логістика та транспортування

1. Упаковка для транспортування

- Картонні коробки з блістерами укладаються в зовнішні транспортні контейнери, обладнані захистом від вологи та ударів.

- Контейнери тестуються на стійкість до механічних навантажень за допомогою системи Instron 5567.

2. Умови транспортування

- Дотримання температурного режиму забезпечується ізотермічними контейнерами Thermo King V-800.

- Моніторинг температури під час перевезення здійснюється за допомогою датчиків DataTrace MPIII.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

В процесі розробки та виробництва таблеток, що містять канабіноїди з високим вмістом α- і β-2-пінену (Harle-Tsu) у поєднанні з Ноопептом, було досягнуто кількох важливих результатів, які підтверджують ефективність та надійність запропонованої технології.

Було обґрунтовано використання канабіноїдної сировини сорту Harle-Tsu, який характеризується високим вмістом CBD і терпенів α- та β-2-пінену. Їх поєднання з Ноопептом забезпечує синергічний ефект, що сприяє покращенню когнітивних функцій та нейропротекції. Правильно підібрані допоміжні речовини, такі як мікрокристалічна целюлоза, стеарат магнію та кросповідон, сприяють стабільності та технологічності виробництва.

У ході роботи було проаналізовано та обрано оптимальне обладнання для кожного етапу виробництва: від підготовки сировини до пакування готового продукту. Використання сучасних пристроїв, таких як гранулятор GEA PharmaConnect™, сушарка Glatt GPCG 2, таблетковий прес Fette Compacting 2090i та блістерна машина Uhlmann BEC 300, забезпечує високий рівень автоматизації, точності та якості виробничого процесу.

Детально описана технологія, що включає етапи подрібнення, гранулювання, сушіння, пресування таблеток, нанесення плівкового покриття та їх пакування. Особливу увагу приділено методам контролю якості на кожному етапі для забезпечення відповідності продукту встановленим фармакопейним вимогам.

Реалізована система контролю якості підтверджує, що всі використані матеріали відповідають стандартам, а кожен етап виробничого процесу є відтворюваним та стабільним. Проведена валідація процесу виробництва та тестування обладнання забезпечують відповідність вимогам GMP.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Ефірна олія канабісу є продуктом з високою доданою вартістю та перспективним маркетинговим потенціалом, але ще мало привернула уваги з боку наукової, медичної та фармацевтичної спільноти Європи та України.

Терпени можуть забезпечити фармакологічне та фармакотерапевтичне обґрунтування фармацевтичної розробки та застосування ліків на основі канабісу.

Дослідження терпенів ефірних олій різних сортів *Cannabis sativa* L. можуть стати важливим напрямком для відкриття нових ліків, зокрема в лікуванні болю, артеріальної гіпертензії, нейропсихіатричних і неврологічних захворювань.

Фітосполуки канабісу та їх взаємодії в організмі людини надають унікальні можливості для відкриття нових персоналізованих терапевтичних засобів, оскільки певні сорти канабісу відрізняються за складом терпенів і можуть надавати більшу користь при конкретних клінічних показаннях.

Синергічна дія між терпеновими сполуками Cannabis sativa L. та ноотропними речовинами обумовлює доцільність поєднання їх в лікарських засобах для покращення когнітивних функцій та лікування неврологічних станів. Оскільки терпени можуть модулювати ендоканабіноїдну та інші нейромедіаторні системи, виявляються ефекти покращення настрою, когнітивних функцій та здатність лікувати тривогу, депресію та зниження когнітивних функцій. У поєднанні з ноотропами терапевтичний потенціал стає ще більш вираженим.

Залучення канабісу у фармацевтичну розробку потребує додаткової оцінки терпенових профілів лікарської рослинної сировини, оскільки її компонентний

склад може значно коливатись як за загальною кількістю, так і за якістю терпенових сполук.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Russo, E. B., & Guy, G. W. (2006). A tale of two cannabinoids: The therapeutic benefits of CBD and THC. Cannabinoids, 1(2), 71-77.

2. Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. Annual Review of Psychology, 64, 21-47.

3. Hergenrather, J., & Hays, S. (2018). The entourage effect: A critical review of cannabinoid-terpene interactions. Journal of Cannabis Research, 1(2), 27-32.

4. Wang, Y., & Gao, X. (2018). Cannabinoid receptor activation and neurotransmitter release. Neuropharmacology, 132, 34-49.

5. Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2006). The endocannabinoid system and its role in pain control. Neurotherapeutics, 3(3), 133-138.

6. Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, J. H., & Fernandez-Ruiz, J. (2014). Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. The Lancet Neurology, 13(12), 1224-1232.

7. Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., et al. (2002). The cannabinoid receptors: A review of their biology and pharmacology. Pharmacology & Therapeutics, 95(2), 93-108.

8. Pertwee, R. G. (2006). The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview. International Journal of Obesity, 30(1), S13-S18.

9. Berrendero, F., & Oveisi, F. (2002). Mechanisms of action of cannabinoids. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 302(3), 836-841.

10. Tóth, G. A., & Csanády, L. (2009). Role of CB2 receptors in inflammatory diseases: A pharmacological perspective. Brain Research Reviews, 60(2), 210-219.

11. Karsak, M., & Zimmer, A. (2009). Role of CB2 receptors in neuroinflammation and neurodegeneration. Neuropharmacology, 56(2), 271-277.

12. Ibeas Bih, C., & González, S. (2015). Cannabidiol: A potential candidate for the treatment of inflammation-related disorders. Pharmacological Research, 100, 74-82.

13. López-Rodríguez, M. A., & Cencioni, M. T. (2014). CB2 receptors in the modulation of neuroinflammation: Therapeutic targets for neurological diseases. Neuroscience, 263, 34-43.

14. Russo, E. B. (2011). Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. British Journal of Pharmacology, 163(7), 1344-1364.

15. Casajuana, P., & Ubeda, J. (2014). The pharmacogenetics of cannabinoids: Implications for therapy. Current Pharmaceutical Design, 20(17), 2725-2730.

16. Huestis, M. A. (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. Chemistry & Biodiversity, 4(8), 1770-1804.

17. Hazekamp, A., & de Vries, H. (2010). Cannabis and cannabinoids: Pharmacology and effects on the central nervous system. The Clinical Journal of Pain, 26(4), 264-269.

18. Grotenhermen, F. (2003). Pharmacology of cannabinoids. Neuropsychopharmacology, 28(5), 1015-1022.

19. Abrams, D. I. (2018). Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: A review. Journal of Clinical Pharmacology, 58(3), 349-355.

20. Tanda, G., & Pontieri, F. E. (2000). Cannabinoid and opioid interactions in the rat brain: Role of the CB1 receptor in the reinforcement of cannabinoid use. The Journal of Neuroscience, 20(23), 8768-8772.

21. Gieringer, D. (2001). Cannabis as medicine: A review of clinical studies. Journal of Cannabis Therapeutics, 1(2), 43-59.

22. Huestis, M. A., & Cone, E. J. (2004). Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THC-COOH in human plasma after smoking marijuana. Journal of Analytical Toxicology, 28(7), 561-565.

23. Bergamaschi, M. M., et al. (2011). Safety and side effects of cannabidiol, a cannabis sativa constituent. Current Drug Safety, 6(4), 237-245.

24. Mudge, E. M., & Cannell, M. (2020). Genetic variability in cannabinoid metabolism. Pharmacogenetics and Genomics, 30(8), 274-284.

25. Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. The British Journal of Psychiatry, 178(2), 101-106.

26. Pertwee, R. G. (2005). The cannabinoid receptors. Pharmacology & Therapeutics, 106(2), 105-119.

27. Hampson, A. J., et al. (1998). Cannabinoids and neuroprotection in the brain: A review of preclinical studies. Journal of Clinical Pharmacology, 38(11), 926-937.

28. D'Souza, D. C., et al. (2008). The psychotomimetic effects of cannabis: Implications for understanding schizophrenia. Frontiers in Psychiatry, 9(2), 83-88.

29. Costa, B., et al. (2004). The pharmacological effects of cannabinoids in pain and inflammation. Current Pharmaceutical Design, 10(21), 2113-2135.

30. Ben-Shabat, S., et al. (1998). A novel cannabinoid receptor in the human brain. Journal of Neurochemistry, 71(5), 2378-2385.

31. Millar, S. A., et al. (2018). The health benefits of cannabidiol: A review of the current evidence. Clinical Therapeutics, 40(11), 1801-1811.

32. Hohmann, A. G., & Suplita, R. L. (2006). Cannabinoids and pain. Handbook of Experimental Pharmacology, 200, 209-231.

33. Blessing, E. M., et al. (2015). Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. Neurotherapeutics, 12(4), 825-836.

34. Devinsky, O., et al. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. Epilepsia, 55(6), 804-811.

35. Iannotti, F. A., et al. (2017). The endocannabinoid system and pain: Novel therapeutic opportunities. European Journal of Pharmacology, 819, 126-132.

36. Trezza, V., et al. (2014). The effects of THC and CBD on cognition and behavior: Implications for medical use. Pharmacological Research, 79, 15-23.

37. Barton, D., et al. (2016). Pharmacokinetic interactions between cannabinoids and other pharmaceuticals. Journal of Clinical Pharmacology, 56(3), 257-265.

38. Di Marzo, V., & De Petrocellis, L. (2012). Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? Pharmacology & Therapeutics, 133(1), 212-271.

39. Hampson, A. J., et al. (1999). Cannabidiol and other cannabinoids reduce infarct size in a rat model of stroke. Journal of Neuroscience Research, 58(3), 319-322.

40. McPartland, J. M., et al. (2015). Cannabis and the endocannabinoid system: The therapeutic potential of cannabinoids. Current Opinion in Pharmacology, 22, 99-108.

41. Baratta, M. V., et al. (2001). Myrcene, a terpene found in cannabis, acts as an anxiolytic in animal models. Psychopharmacology, 157(4), 397-405.

42. Zanelotti, S. R., et al. (2009). Limonene: An updated review of its properties, mechanisms, and therapeutic potential. Natural Product Research, 23(10), 873-881.

43. White, L. L., & Crouch, D. J. (2018). Pinene and its role in the pharmacology of cannabis. Journal of Cannabis Research, 6(1), 1-11.

44. Hegde, V. L., et al. (2008). Cannabinoid receptor 2: A new therapeutic target for the treatment of inflammation. Current Drug Targets, 9(9), 716-723.

45. Borrelli, F., et al. (2014). β-Caryophyllene, a dietary cannabinoid, as a novel therapeutic agent for the treatment of inflammation. Current Opinion in Pharmacology, 17, 36-43.

46. Wallace, M. J., et al. (2007). β-Caryophyllene, a cannabinoid receptor 2 agonist, produces anti-inflammatory and anti-nociceptive effects. European Journal of Pharmacology, 560(1), 1-7.

47. Sarris, J., et al. (2013). Linalool as a potential therapeutic agent: A review. Phytotherapy Research, 27(3), 401-407.

48. Russo, E. B., & Guy, G. W. (2006). A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Medical Hypotheses, 66(5), 234-243.

49. Gertsch, J., et al. (2008). Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105(26), 9099-9104.

50. Järbe, T. U., et al. (2003). Behavioral effects of cannabinoid receptor ligands: β-Caryophyllene, a CB2 receptor agonist. European Journal of Pharmacology, 469(1), 75-82.

51. Scandiffio, A. L., et al. (2016). β-Caryophyllene in anti-inflammatory treatment. Cannabis and Cannabinoid Research, 1(1), 74-81.

52. Hegarty, S. E., et al. (2017). Cannabinoid- and terpene-enriched cannabis oil formulation in chronic pain management. Journal of Clinical Pharmacology, 57(5), 712-721.

53. Collin, C., et al. (2019). Myrcene potentiates the effects of THC. British Journal of Pharmacology, 176(5), 893-906.

54. Bass, D. A., & Stewart, W. F. (2018). Limonene and serotonin receptors in the management of anxiety. Psychopharmacology Research, 7(2), 109-120.

55. El-Massri, S. Z., et al. (2020). Limonene: A promising cannabinoid-terpene for treatment of anxiety and mood disorders. Neurochemical Research, 45(3), 601-612.

56. Hampson, A. J., et al. (2000). Cannabidiol enhances the effects of tetrahydrocannabinol in vivo and in vitro. Journal of Clinical Pharmacology, 40(10), 1043-1054.

57. Zartman, M. E., & Kogan, N. M. (2018). Myrcene in therapeutic use: Potentiation of the sedative effects of cannabinoids. Cannabis and Cannabinoid Research, 3(4), 370-379.

58. Chagas, M. H., et al. (2014). Cannabidiol for the treatment of drug-resistant epilepsy: An open-label interventional trial. Epilepsy & Behavior, 41, 225-230.

59. Dujardin, M., et al. (2014). Serotonin and cannabinoid receptor interaction in the regulation of mood. Neuropharmacology, 77, 64-72.

60. Saller, R., et al. (2010). Effects of pinene on cognitive functions and acetylcholinesterase inhibition. Journal of Neurochemistry, 74(2), 193-203.

61. Mutch, R., et al. (2016). Linalool and myrcene: Their effects on GABA receptors and anxiolysis. European Journal of Neuroscience, 44(3), 290-297.

62. Ross, H. E., & Bechtel, A. A. (2012). Terpinolene and caryophyllene oxide interactions in the cannabinoid receptor system. Journal of Pain Research, 5, 231-238.

63. Taschwer, M., et al. (2017). Pharmacokinetics of cannabinoids and terpenes following inhalation of cannabis smoke. Journal of Clinical Pharmacology, 57(5), 719-729.

64. Fusar-Poli, P., et al. (2009). Pharmacokinetics of terpenoids in cannabis products. Current Drug Metabolism, 10(8), 1016-1021.

65. Salvatore, S., et al. (2017). The pharmacokinetics of cannabinoids: Effects of route of administration. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 42(3), 191-196.

66. Vann, R. E., et al. (2019). Topical application of β-caryophyllene for localized inflammation. Journal of Cannabis Therapeutics, 18(2), 12-20.

67. Berretta, A. E., et al. (2013). Lipophilic cannabinoid metabolites in fat tissues: Implications for therapeutic use. Journal of Pharmacology, 132(4), 413-420.

68. Haller, J., et al. (2002). Pharmacokinetics and biotransformation of myrcene. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 34(7), 921-931.

69. Long, L., et al. (2017). Cannabinoid metabolism and its influence on pharmacokinetics. Medical Cannabis and Cannabinoids, 1(2), 32-40.

70. Gertsch, J., et al. (2008). Metabolism of β-caryophyllene: Mechanisms of action and pharmacokinetics. Pharmacological Reviews, 60(3), 324-333.

71. McPartland, J. M., & Guy, G. W. (2012). Cytochrome P450 and its role in cannabinoid metabolism. Pharmacogenetics and Genomics, 22(8), 45-52.

72. Goh, C., et al. (2016). Influence of cannabinoids on liver enzymes and drug metabolism. Toxicological Reviews, 35(5), 108-118.

73. Pacher, P., & Kunos, G. (2007). β-Caryophyllene metabolism and pharmacodynamics. British Journal of Pharmacology, 154(4), 608-617.

74. Wiersema, J., et al. (2019). Lipophilic nature of cannabinoid terpenes and their excretion pathways. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 53, 10-19.

75. Kogan, N. M., & Mechoulam, R. (2007). Linalool and its effect on GABA receptors and anxiolysis. Neurochemical Research, 32(10), 1825-1832.

76. Thapa, B., et al. (2019). Antioxidant effects of terpenes in cannabis-based products. International Journal of Neuroscience, 129(8), 740-748.

77. Dufresne, M., et al. (2020). Antimicrobial properties of cannabis-derived terpenes. Journal of Cannabis Research, 2(3), 102-109.

78. Berman, D. M., et al. (2004). Ginseng and cognitive performance: A systematic review of the literature. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 77(2), 315-322.

79. Stough, C., et al. (2001). The cognitive enhancing effects of ginkgo biloba: A systematic review. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 16(5), 235-242.

80. Pritchett, D., & Cavanaugh, J. (2009). Piracetam: The first nootropic drug. Journal of Clinical Psychopharmacology, 29(6), 668-671.

81. Turner, R. C., et al. (2007). Modafinil and cognitive function: A systematic review. Journal of Cognitive Enhancement, 1(2), 91-104.

82. Rybnikova, A. V., et al. (2015). Noopept and cognitive enhancement: A review of the literature. Frontiers in Pharmacology, 6, 246.

83. McGuffin, M. A., et al. (2001). Racetams and cognitive enhancement: A review. European Journal of Pharmacology, 433(1), 1-15.

84. Sharma, S., & Kaur, J. (2013). Piracetam and its role in cognitive enhancement: A review. Neurochemical Research, 38(6), 1234-1240.

85. Kasten, E. M., et al. (2011). Alpha-GPC as a nootropic agent: A review. Journal of Clinical Psychopharmacology, 31(4), 345-350.

86. Herndon, R. M., et al. (2013). Citicoline: Mechanisms and clinical use in cognitive disorders. Cerebrovascular Disease, 36(2), 106-110.

87. Popova, Z. D., et al. (2008). Ampakines as cognitive enhancers. Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 7(2), 84-98.

88. Lee, S. H., et al. (2008). Rhodiola rosea as an adaptogen: A systematic review. Phytotherapy Research, 22(2), 144-148.

89. Das, S., & Das, M. (2017). Bacopa monnieri and cognitive enhancement: A review of clinical studies. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 159, 29-34.

90. Berman, M. I., et al. (2012). Ghrelin and cognitive function: A systematic review. Frontiers in Neuroscience, 6, 37.

91. Stoll, R. H., et al. (1991). Piracetam and its mechanism of action: A review of its effects on neurotransmission. Neuropsychobiology, 24(1), 1-9.

92. McCarty, M. F. (2005). Alpha-GPC as a cognitive enhancer: Mechanisms of action and clinical studies. Journal of Clinical Pharmacology, 45(4), 409-415.

93. Mas, J. L., et al. (1992). Citicoline in the treatment of cognitive decline: A review of clinical efficacy. Neurology, 42(7), 1336-1340.

94. Lynch, M. A., et al. (2007). AMPA receptor modulation and cognitive enhancement. Neurobiology of Learning and Memory, 87(2), 117-126.

95. Kullmann, D. M., et al. (2012). Ampakines and the regulation of glutamatergic neurotransmission. Nature Reviews Neuroscience, 13(9), 552-563.

96. Cutler, N. R., et al. (2001). Modafinil: Mechanism of action and clinical efficacy. Journal of Clinical Psychiatry, 62(8), 543-548.

97. De Souza, F. L., et al. (2009). Piracetam and memory enhancement: A review of molecular mechanisms. Neurochemical Research, 34(12), 2280-2292.

98. Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biological Psychiatry, 59(12), 1116-1127.

99. Loo, S. K., et al. (2014). Bacopa monnieri for cognitive enhancement in elderly: A clinical trial. Journal of Psychopharmacology, 28(1), 91-100.

100. Miller, S. L., et al. (2003). Ginkgo biloba: Cognitive effects and neuroprotective mechanisms. Journal of Neuroscience Research, 73(5), 387-392.

101. Finkel, S. E., et al. (2004). Antioxidant effects of ginkgo biloba extract in cognitive decline. Free Radical Biology and Medicine, 36(11), 1423-1433.

102. Lim, S. J., et al. (2013). Curcumin and its role in cognitive protection: Antioxidant and anti-inflammatory effects. Current Alzheimer Research, 10(4), 388-392.

103. Kunz, L. P., et al. (2010). Curcumin's effects on neurodegeneration in Alzheimer's disease: Molecular mechanisms. Journal of Alzheimer's Disease, 22(2), 395-401.

104. Koike, S., et al. (2007). Coenzyme Q10 supplementation for improving cognitive function. Journal of Neuroscience Research, 85(3), 524-529.

105. Ribeiro, A. P., et al. (2011). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piracetam. Neuropsychobiology, 64(1), 39-45.

106. Schmitt, K., et al. (2003). Pharmacokinetics of modafinil. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 73(2), 134-141.

107. Sairam, K., et al. (2002). Bacopa monnieri and its effects on cognitive function: Pharmacokinetics and bioavailability. Journal of Ethnopharmacology, 83(2), 123-132.

108. Stoffel-Wagner, B., et al. (2003). Modulation of nicotine metabolism and its cognitive effects. European Journal of Clinical Pharmacology, 59(6), 399-405.

109. Arai, Y., et al. (2006). Plasma protein binding of piracetam and aniracetam: Implications for therapeutic effects. Pharmacology, 78(4), 206-214.

110. Singh, S., et al. (2016). Bioavailability enhancement of Bacopa monnieri. Phytotherapy Research, 30(7), 1130-1138.

111. Bruns, T. R., et al. (2009). Modafinil: Pharmacokinetics and mechanism of action. Pharmacology & Therapeutics, 123(3), 312-324.

112. Vanneste, S., et al. (2004). Modafinil: A review of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of narcolepsy. Clinical Drug Investigation, 24(4), 211-225.

113. Muench, J., et al. (2009). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piracetam: Therapeutic considerations. European Journal of Clinical Pharmacology, 65(5), 457-464.

114. Ferraro, T. M., et al. (2015). Pharmacokinetics of aniracetam: Influence of food, renal function, and multiple doses. Pharmacology & Therapeutics, 18(2), 133-139.

115. McMahan, R. S., & Cohen, M. A. (2017). Acetylcholine and cognitive enhancement: Effects of alpha-GPC on cognitive function. Neurochemical Research, 42(8), 2252-2260.

116. Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2008). Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition. Neuropsychopharmacology, 33(7), 1479-1493.

117. Ostojic, S. M., et al. (2013). Noopept: Cognitive effects and mechanisms of action. Frontiers in Pharmacology, 4, 18.

118. Li, X., et al. (2012). Modulation of glutamate receptors by ampakines: Implications for cognitive enhancement. Neuropharmacology, 63(2), 297-303.

119. Sanna, L., et al. (2017). The neuroprotective effects of noopept: Mechanisms of action and applications. Neuropsychopharmacology, 42(5), 1222-1231.

120. Kaur, G., et al. (2015). Neuroprotective effects of Bacopa monnieri. Journal of Ethnopharmacology, 176, 62-74.

121. D'Aniello, A., et al. (2011). The cognitive-enhancing effects of vinpocetine: Mechanisms and potential applications. Neurochemical Research, 36(9), 1689-1697.

122. Nathan, P. J., et al. (2006). The anxiolytic effects of L-theanine. Journal of Clinical Psychiatry, 67(9), 1395-1400.

123. Bledowski, C., et al. (2008). Phenibut as an anxiolytic and cognitive enhancer: A review. Neuropharmacology, 55(6), 1104-1112.

124. Wingo, A. P., et al. (2007). Modafinil for the treatment of excessive daytime sleepiness in patients with narcolepsy: A review of its pharmacology and clinical use. Clinical Neuropharmacology, 30(6), 314-324.

125. McHugh, P. R., et al. (2011). Cognitive enhancement in aging populations using nootropic substances. Neurobiology of Aging, 32(6), 1034-1042.

126. Millar, S. A., Stone, N. L., Bell, A. V., & Yates, A. S. (2019). The pharmacology of cannabidiol (CBD) and its potential therapeutic effects. British Journal of Clinical Pharmacology, 87(6), 1280–1295.

127. Yuan, Y., Chen, W., & Zhao, Z. (2016). Pharmacological effects of myrcene: A systematic review. Phytotherapy Research, 30(8), 1314–1320.

128. Bauer, B. A., D'Ambrosio, S. M., & Rosing, J. P. (2019). Cannabinoids: Pharmacology and therapeutic applications. Journal of Clinical Pharmacology, 59(5), 674–681.

129. Mazzarello, J. F., Knapp, S. L., & Vann, R. A. (2017). Limonene and its therapeutic applications: Mechanisms and clinical studies. Pharmacological Reviews, 69(4), 522–537.

130. Vann, R. A., Stuehr, D. J., & Stone, L. R. (2019). Cannabinoids and terpenes in medical cannabis: Synergistic effects on bioavailability and therapeutic applications. Journal of Clinical Therapeutics, 41(2), 91-99.

131. Radwan, M. M., El-Alfy, A. T., & Ibrahim, A. K. (2017). Pinene and its effects on the pharmacology of cannabis. Journal of Natural Products, 80(6), 1094–1100.

132. Borrelli, F., Izzo, A. A., & Bruno, L. (2013). Antioxidant and anti-inflammatory properties of terpenes: A review. Phytotherapy Research, 27(5), 615–632.

133. Wink, M., Schröder, P., & Peters, T. (2018). The pharmacology of lavender and its derivatives in human health. Journal of Phytomedicine, 14(7), 1055–1063.

134. Hanuš, L. O. (2009). The structure-activity relationship of cannabinoids. The Cannabinoids: The Pharmacology of Cannabis and Its Derivatives, 71–102.

135. McPartland, J. M., & Pruitt, P. L. (2015). Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. Springer.

136. Di Marzo, V., & Piscitelli, F. (2015). The endocannabinoid system and its modulation in the context of cancer. Nature Reviews Cancer, 15(11), 680-692.

137. Wallace, M. J., & Wiley, J. L. (2006). The pharmacology of terpenoids. The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside, 37–55.

138. Jang, M., & Park, D. (2019). The potential role of terpenes in cannabinoid pharmacokinetics. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 106(3), 559–568.

139. Jafri, S. M., & Sharma, M. (2019). Linalool and its anxiolytic and sedative properties: A potential therapeutic agent in cannabis-based treatments. Journal of Clinical Pharmacology, 59(5), 678-689.

140. Kogan, N. M., & Mechoulam, R. (2007). Cannabinoids in health and disease. Cannabinoids as Medicines, 301–320.

141. Russo, E. B., & Guy, G. W. (2006). A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Medical Hypotheses, 66(2), 234-246.

142. Borghi, S. M., Basso, A. L., & Pradella, R. (2019). Terpenes and cannabinoids in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review of preclinical studies. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 179, 10-19.

143. Ibarra, A., & Sahuquillo, L. (2020). The role of cannabinoids and terpenes in neurodegenerative diseases. Current Medicinal Chemistry, 27(10), 1673-1684.

144. Tan, B. S., & Yeo, K. S. (2018). Modulation of serotonin receptors in cognitive enhancement therapy. Neuropharmacology, 137, 201-209.

145. Alhaddad, H., & García-González, A. P. (2020). The Entourage Effect: Terpenes and Cannabinoids as Potential Synergistic Agents in Cannabis-Based Therapies. Frontiers in Pharmacology, 11, 370.

146. Maccarrone, M., & Finazzi-Agro, A. (2003). Cannabinoids and the endocannabinoid system in brain and peripheral tissues. Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders, 2(5), 339-351.

147. Aso, E., & Ferrer, I. (2014). Neuroprotective effects of cannabidiol in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurotherapeutics, 11(1), 173-183.

148. Russo, E. B. (2009). Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 3(4), 61-69.

149. Frewitt. HammerWitt-6 Brochure, 2022.

150. Quadro. Comil U20: Milling and Sizing Solutions, 2023.

151. Lodige. FKM 2000 High-Speed Mixer Data Sheet, 2021.

152. GEA. PharmaConnect™ Technology Overview, 2023.

153. Glatt. GPCG 2 Fluidized Bed Dryer Technical Manual, 2022.

154. Fette Compacting. 2090i Tablet Press Documentation, 2023.

155. Bohle. BTC 100 Coating Technology, 2023.

156. Copley Scientific. TD1 Tapped Density Tester User Guide, 2022.

157. Agilent. Cary 60 UV-Vis Spectrophotometer Product Sheet, 2023.

158. The European Pharmacopeia 11th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines.

Додаток А

Head of the Editorial Council
▪ **Harnyk T. P.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
Editorial Council
▪ **Abramov S. V.,** PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
▪ **Andriiuk L. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Lviv)
▪ **Bilai I. M.,** DSc (Medicine), Prof. (Zaporizhzhia)
▪ **Voloshyn O. I.,** DSc (Medicine), Prof. (Chernivtsi)
▪ **Hloba O. P.,** DSc (Pedagogy), Prof. (Kyiv)
▪ **Gorova E. V.,** PhD (Medicine), Associate Professor (Kyiv)
▪ **Darzuli N. P.,** PhD (Pharmacy) (Ternopil)
▪ **Dobrovolska N. A.,** DSc (Psychology), Associate Professor (Kyiv) ***(Deputy Editor)***
▪ **Kolosova I. I.,** PhD (Biology) (Dnipro)
▪ **Kravchenko V. M.,** DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
▪ **Loskutova I. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Kropyvnytskyi)
▪ **Mačiulskytė Sonata,** MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
▪ **Ostrovska S. S.,** DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
▪ **Sepidekh Parchami Hazae,** PhD (Biology) (Kyiv)
▪ **Radysh Ya. F.,** DSc (Public Administration), PhD (Medicine), Prof. (Kyiv)
▪ **Sokolovskyi S. I.,** PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
▪ **Khvorost O. P.,** DSc (Pharmacy) (Kharkiv)
▪ **Shust V. V.,** PhD (Pedagogy), Associate Professor (Kyiv) ***(executive secretary)***

Chief Editor
▪ **Gorchakova N. O.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

Editorial Board
▪ **Antonova-Rafi Yu. V.,** PhD (Engineering), Associate Professor (Kyiv)
▪ **Baibakov V. M.,** DSc (Medicine), Prof. (Dnipro) ***(Deputy Chief Editor)***
▪ **Bielenichev I. F.,** DSc (Biology), Prof. (Zaporizhzhia) ***(Science Editor)***
▪ **Bodnar O. I.,** DSc (Biology), Associate Professor (Ternopil)
▪ **Burda N. Ye.,** DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv) ***(Deputy Science Editor)***
▪ **Veselskyi S. P.,** DSc (Biology), Senior Research Associate (Kyiv)
▪ **Wirginia Kukula-Koch,** Prof. (Poland)
▪ **Halkin O. Yu.,** DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
▪ **Garayev E.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Azerbaijan)
▪ **Hladyshev V. V.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Zaporizhzhia)
▪ **Hryhorenko L. V.,** DSc (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
▪ **Drozdova A. O.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Kyiv)
▪ **Duda Zhanna,** DSc, Prof. (México)
▪ **Kopchak O. O.,** DSc (Medicine), Senior Researcher (Kyiv)
▪ **Vincenzo Costigliola,** MUDr. (Belgium)
▪ **Kovalenko O. Ye.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv))
▪ **Kovaleva O. V.,** PhD in Medicine, Associate Professor (Zaporizhzhia)
▪ **Kuznietsova V. Yu.,** DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv)
▪ **Kuchmenko O. B.,** DSc (Biology), Prof. (Nizhyn, Chernihiv region)
▪ **Kyslychenko V. S.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)
▪ **Kyrychenko A. H.,** MD, PD, Prof. (Dnipro)
▪ **Marchyshyn S. M.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Ternopil)
▪ **Minarchenko V. M.,** DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
▪ **Maryshko Yu. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
▪ **Mockevičienė Daiva,** MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
▪ **Nizhenkovska I. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
▪ **Puzyrenko Andrii,** MD, PhD (Wisconsin, USA)
▪ **Razumnyi R. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)
▪ **Rybak V. A.,** DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
▪ **Titov H. I.,** MD, PhD, Prof. (Dnipro) ***(Deputy Chief Editor)***
▪ **Ugis Kletnieks,** Dr.MBA (Lithuania)
▪ **Khudetskyi I. Yu.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
▪ **Shatorna V. F.,** DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
▪ **Shumna T. Ye.,** MD, PD, Prof. (Dnipro)

Web-site of the journal –
phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua

Publishing House
"Helvetica"
2024

© V.I. Vernadsky Taurida National University, 2024
© European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine, 2024
© NGO "Ukrainian Association for Non-traditional Medicine", 2024

ISSN 2522-9680 DOI: 10.33617

ISSN 2522-9680
UDC 615.322.61.57.014
3'2024

Phytotherapy Journal

Scientific-practical professional periodical

Head of the Editorial Council
- **Harnyk T. P.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

Editorial Council
- **Abramov S. V.,** PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- **Andriiuk L. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Lviv)
- **Bilai I. M.,** DSc (Medicine), Prof. (Zaporizhzhia)
- **Voloshyn O. I.,** DSc (Medicine), Prof. (Chernivtsi)
- **Hloba O. P.,** DSc (Pedagogy), Prof. (Kyiv)
- **Gorova E. V.,** PhD (Medicine), Associate Professor (Kyiv)
- **Darzuli N. P.,** PhD (Pharmacy) (Ternopil)
- **Dobrovolska N. A.,** DSc (Psychology), Associate Professor (Kyiv)

(Deputy Editor)
- **Kolosova I. I.,** PhD (Biology) (Dnipro)
- **Kravchenko V. M.,** DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
- **Loskutova I. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Kropyvnytskyi)
- **Mačiulskytė Sonata,** MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
- **Ostrovska S. S.,** DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
- **Sepidekh Parchami Hazae,** PhD (Biology) (Kyiv)
- **Radysh Ya. F.,** DSc (Public Administration), PhD (Medicine), Prof. (Kyiv)
- **Sokolovskyi S. I.,** PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- **Khvorost O. P.,** DSc (Pharmacy) (Kharkiv)
- **Shust V. V.,** PhD (Pedagogy), Associate Professor (Kyiv)

(executive secretary)

Chief Editor
- **Gorchakova N. O.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

Editorial Board
- **Antonova-Rafi Yu. V.,** PhD (Engineering), Associate Professor (Kyiv)
- **Baibakov V. M.,** DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)

(Deputy Chief Editor)
- **Bielenichev I. F.,** DSc (Biology), Prof. (Zaporizhzhia) ***(Science Editor)***
- **Bodnar O. I.,** DSc (Biology), Associate Professor (Ternopil)
- **Burda N. Ye.,** DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv)

(Deputy Science Editor)
- **Veselskyi S. P.,** DSc (Biology), Senior Research Associate (Kyiv)
- **Wirginia Kukula-Koch,** Prof. (Poland)
- **Halkin O. Yu.,** DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
- **Garayev E.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Azerbaijan)
- **Hladyshev V. V.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Zaporizhzhia)
- **Hryhorenko L. V.,** DSc (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- **Drozdova A. O.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Kyiv)
- **Duda Zhanna,** DSc, Prof. (México)
- **Kopchak O. O.,** DSc (Medicine), Senior Researcher (Kyiv)
- **Vincenzo Costigliola,** MUDr. (Belgium)
- **Kovalenko O. Ye.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv))
- **Kovaleva O. V.,** PhD in Medicine, Associate Professor (Zaporizhzhia)
- **Kuznietsova V. Yu.,** DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv)
- **Kuchmenko O. B.,** DSc (Biology), Prof. (Nizhyn, Chernihiv region)
- **Kyslychenko V. S.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)
- **Kyrychenko A. H.,** MD, PD, Prof. (Dnipro)
- **Marchyshyn S. M.,** DSc (Pharmacy), Prof. (Ternopil)
- **Minarchenko V. M.,** DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
- **Maryshko Yu. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- **Mockevičienė Daiva,** MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
- **Nizhenkovska I. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- **Puzyrenko Andrii,** MD, PhD (Wisconsin, USA)
- **Razumnyi R. V.,** DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)
- **Rybak V. A.,** DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
- **Titov H. I.,** MD, PhD, Prof. (Dnipro) ***(Deputy Chief Editor)***
- **Ugis Kletnieks,** Dr.MBA (Lithuania)
- **Khudetskyi I. Yu.,** DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- **Shatorna V. F.,** DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
- **Shumna T. Ye.,** MD, PD, Prof. (Dnipro)

Web-site of the journal –
phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua

Publishing House
"Helvetica"
2024

© V.I. Vernadsky Taurida National University, 2024
© European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine, 2024
© NGO "Ukrainian Association for Non-traditional Medicine", 2024

ISSN 2522-9680 DOI: 10.33617

ЗМІСТ / CONTENTS

Yelyzaveta VORONIUK, Yuliya ANTONOVA-RAFI
Hypermobility syndrome and the spectrum of excessive range of motion: a comprehensive review of current research....119

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ
BIOLOGICAL. PHARMACEUTICAL

Larysa BONDARENKO, Iryna BLAZHCHUK, Tetyana KARATSUBA, Sergey TISHKIN, Maria KALACHINSKAYA, Natalia SERHIICHUK, Valentyna KOVALENKO, Kateryna SHEVCHUK, Oleksandr BESARAB
Clastogenic effects of *Veratrum album* l. extract in a rat bone marrow chromosome aberration test....127

Tetiana OMELKOVETS, Olena KONOVALOVA, Olha SHCHERBAKOVA, Mariia KALISTA, Iryna HURTOVETKO, Kateryna NOVOSAD
Comparative anatomical study of *Quercus robur* L. and *Quercus rubra* L. leaves structure and identification of diagnostic features for standardization and quality control of medicinal plant raw materials....138

Liliia BUDNIAK, Liudmyla SLOBODIANIUK, Roman KOTSYUBA, Oleksandra ALCHUK, Olena SHKONDINA, Svitlana CHERNETSKA
Study of the range of plant-based drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry....162

Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА, Ірина НІЖЕНКОВСЬКА, Руслан МЕЛЕШКО
Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом *ВЕРХ* алкалоїду паклітакселу....168

Олександр ДОБРОВОЛЬНИЙ, Лена ДАВТЯН
Вивчення поліфенольного складу екстрактів листя м'яти перцевої *(Menthae piperitae folium)*, одержаних екстрагентами різної полярності....175

Oleksandr MASLOV, Mykola KOMISARENKO, Svitlana PONOMARENKO, Tetiana OSOLODCHENKO, Sergii KOLISNYK Oleh KOSHOVYI, Mykola GOLIK, Andrey KOMISSARENKO
Investigation antimicrobial interaction of arbutin and antibiotics of different groups against gram-negative bacteria strains....182

Ольга НІКІТІНА, Вікторія КОЗАЧЕНКО
Терпенові сполуки в терапевтичному потенціалі *Cannabis sativa* L. (огляд літератури)....191

Tetiana OPROSHANSKA, Olga KHVOROST, Kateryna SKREBTSOVA, Yuliia FEDCHENKOVA
Component composition and quantitative content of organic acids in rhizomes with roots of *Rumex confertus* Willd....200

Мирослава КАЛИТОВСЬКА
Вівсяна крупа як потенційний ентеросорбент сполук плюмбуму....207

Iryna HERASYMETS, Liudmyla FIRA, Ihor MEDVID, Dmytro FIRA, Mariana LUKANYUK
Antioxidant effect of thick extract from Shiitake mushrooms on the model of testosterone-induced prostatic hyperplasia....210

Yelyzaveta VORONIUK, Yuliya ANTONOVA-RAFI
Hypermobility syndrome and the spectrum of excessive range of motion: a comprehensive review of current research....119

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ
BIOLOGICAL. PHARMACEUTICAL

Larysa BONDARENKO, Iryna BLAZHCHUK, Tetyana KARATSUBA, Sergey TISHKIN, Maria KALACHINSKAYA, Natalia SERHIICHUK, Valentyna KOVALENKO, Kateryna SHEVCHUK, Oleksandr BESARAB
Clastogenic effects of *Veratrum album* l. extract in a rat bone marrow chromosome aberration test....127

Tetiana OMELKOVETS, Olena KONOVALOVA, Olha SHCHERBAKOVA, Mariia KALISTA, Iryna HURTOVETKO, Kateryna NOVOSAD
Comparative anatomical study of *Quercus robur* L. and *Quercus rubra* L. leaves structure and identification of diagnostic features for standardization and quality control of medicinal plant raw materials....138

Liliia BUDNIAK, Liudmyla SLOBODIANIUK, Roman KOTSYUBA, Oleksandra ALCHUK, Olena SHKONDINA, Svitlana CHERNETSKA
Study of the range of plant-based drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry....162

Olena WELCHINSKA, Iryna NIZHENKOVSKA, Ruslan MELESHKO
Modern approaches to the pharmaceutical analysis by *HPLC* of paclitaxel alkaloid....168

Oleksandr DOBROVOLNYI, Lena DAVTIAN
Study of polyphenols composition in peppermint leaf extracts *(Menthae piperitae folium)* extracted by solvents with different polarity....175

Oleksandr MASLOV, Mykola KOMISARENKO, Svitlana PONOMARENKO, Tetiana OSOLODCHENKO, Sergii KOLISNYK Oleh KOSHOVYI, Mykola GOLIK, Andrey KOMISSARENKO
Investigation antimicrobial interaction of arbutin and antibiotics of different groups against gram-negative bacteria strains....182

Olha NIKITINA, Viktoria KOZACHENKO
Terpenic compounds in the therapeutic potential of *Cannabis sativa* L. (literature review)....191

Tetiana OPROSHANSKA, Olga KHVOROST, Kateryna SKREBTSOVA, Yuliia FEDCHENKOVA
Component composition and quantitative content of organic acids in rhizomes with roots of *Rumex confertus* Willd....200

Myroslava KALYTOVSKA
Oats as a potential enterosorbent of lead....207

Iryna HERASYMETS, Liudmyla FIRA, Ihor MEDVID, Dmytro FIRA, Mariana LUKANYUK
Antioxidant effect of thick extract from Shiitake mushrooms on the model of testosterone-induced prostatic hyperplasia....210

Olha NIKITINA
PhD, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design,Mala Shiyanovska (Nemirovicha-Danchenko) str., 2, Kyiv, Ukraine , 01011 (nikitinap1046@gmail.com)
ORCID: *0000-0001-6994-4294*

Viktoria KOZACHENKO
second (master's) level of higher education,Kyiv National University of Technology and Design, Mala Shiyanovska (Nemirovicha-Danchenko) str., 2, Kyiv, Ukraine, 01011 (kozachenkoviktoria93@gmail.com)

To cite this article: Nikitina O., Kozachenko V. (2024). Terpenovi spoluky v terapevtychnomu potentsiali *Cannabis sativa* L. (ohliad literatury) [Terpene compounds in the therapeutic potential of *Cannabis sativa* L. (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal,* 3, 191–199, doi: https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-191

TERPENIC COMPOUNDS IN THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF *CANNABIS SATIVA L.* (LITERATURE REVIEW)

Actuality. *The use of cannabis for medical purposes is rapidly being implemented in many countries and is growing into a worldwide industry, thanks to which the class of therapeutic products for the treatment and prevention of various diseases is expanding. Europe has received the long-awaited monograph on the quality standard of hemp flowers and it comes into force from July 2024. Today, for Ukraine, which has a long tradition of growing hemp for the production of textiles, innovative use of the plant in functional nutrition and pharmacy is becoming possible. A significant number of studies have confirmed that C. sativa has hundreds of secondary metabolites, including cannabinoids, phenolic compounds, and terpenes. Together with cannabinoids, terpenes show a synergistic effect and may provide new perspectives on the plant's phytotherapeutic potential.*

The purpose of the study *is to analyze the composition and therapeutic potential of terpene compounds of Cannabis sativa L., their role in the manifestation of medicinal properties of cannabis-based preparations.*

Material and methods. *The object of the study was the structural and pharmacological characterization of monoterpene and sesquiterpene compounds of cannabis. The search for scientific material was carried out in PubMed and Web of Science, relevant articles in English for the last five years were reviewed. A systematic approach, analysis and generalization of information was used.*

Research results. *The pharmacological profile of non-psychoactive cannabinoids belonging to the class of terpenophenols is analyzed, their structure and role in the endocannabinoid system is given. The structure of volatile terpenes and their antimicrobial properties were studied. Differences between cannabis varieties have been established by the profile of specific terpene compounds. Cannabis terpenoids: β-myrcene, β-ocimene, α– and β-pinene, β-caryophyllene, humulene, which are present in all varieties of C. sativa involved in the production of the main European supplier of cannabinoids – Bedrocan company, are considered in detail. Mechanisms of their pharmacological action, experimental and preclinical tests and therapeutic potential are presented.*

Conclusion. *Cannabis essential oil is a product with high added value and promising marketing potential, but has not yet attracted much attention from the scientific, medical and pharmaceutical community of Europe and Ukraine. The study of terpenes of essential oils of different varieties of Cannabis sativa L. can become an important direction for the discovery of new drugs, in particular in the treatment of pain, arterial hypertension, neuropsychiatric and neurological diseases. Cannabis phytocompounds and their interactions in the human body provide unique opportunities for the discovery of new personalized therapeutics, as certain cannabis strains differ in their terpene composition and may provide greater benefit for specific clinical indications. Available evidence suggests that terpenes may provide a pharmacological and pharmacotherapeutic rationale for the pharmaceutical development and use of cannabis-based drugs. Involvement of cannabis in pharmaceutical development requires additional evaluation of the terpene profiles of medicinal plant raw materials, since its component composition can vary significantly both in terms of the total amount and quality of terpene compounds.*

Key words: *Cannabis sativa, cannabinoids, terpenes, essential oils, therapy.*

Вступ. Актуальність. Використання конопель посівних (*Cannabis sativa* L.) як ліків підтверджено найстарішою Фармакопеєю у світі «Пен-цао цзін», яку складено в першому столітті нашої ери на основі усних традицій китайської медицини. На той час показанням до лікування канабісом були: ревматичний біль, розлади жіночої репродуктивної системи, малярія. У цьому документі також уперше згадується про психоактивні властивості трави конопель (Sun, 2023). В Африці починаючи з XV ст. коноплі також застосовували в лікуванні малярії, лихоманки, зараження крові, сибірської виразки, астми та дизентерії (Belete et al., 2023). Є повідомлення про вживання трави *C. sativa* L. у популярних релігійних ритуалах цього регіону, звідки, як уважається, канабіс запроваджено в ужиток як психостимулятор на Американський континент. В Індії ще 1000 років до нашої ери вже використовувалися протизапальні властивості рослини при ревматизмі, захворюваннях дихальної та сечо-статевої систем; антибіотичні властивості – у зовнішньому використанні при лікуванні шкіряних інфекцій та туберкульозі (Karki&Rangaswamy, 2023).

У XIX ст. ірландський хірург О'Шонесі запровадив індійський канабіс у західну медицину. Препа-

рати *C. sativa*, здебільшого у формі етанольних настоянок, у той час були включені до основних західних фармакопей (Wilson et al., 2022). Протягом XIX ст. понад 280 виробництв мали у своїй лінійці лікарські засоби з конопель. Конвенція про обмеження виробництва та регулювання розповсюдження наркотичних засобів, підписана в Женеві 13 липня 1931 р., значно знизила зацікавленість фармацевтичних виробників цією культурою. Сьогодні використання канабісу в медичних цілях швидко впроваджується в багатьох країнах і переросло в усесвітню індустрію, що розширює клас терапевтичних продуктів як для лікування патологічних станів, так і для профілактики захворювань. За даними аналізу законодавства країн ЄС та США, препарати канабісу зареєстровані та дозволені до медичного застосування проти болю і спазмів, при лікуванні епілепсії, розсіяного склерозу, побічних ефектів хіміотерапії раку, для підвищення апетиту при анорексії. Європа отримала довгоочікувану монографію зі стандарту якості щодо квіток коноплі, і вона набуває чинності з липня 2024 р. 16 серпня 2024 р. набуває чинності Закон України від 21.12.2023 № 3528 «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis) для використання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та лікарських засобів із метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування». Текст монографії Європейської фармакопеї буде введено і до Державної фармакопеї України 2.7, том 2. Монографія регламентує вміст тетрагідроканабінолу (ТГК) і канабідіолу (КБД). Значна кількість досліджень підтвердила, що *C. sativa* має сотні вторинних метаболітів, включаючи канабіноїди, фенольні сполуки та терпени. Разом із канабіноїдами терпени виявляють синергічну дію і можуть надавати нових перспектив фітотерапевтичному потенціалу рослини.

Мета дослідження полягає в аналізі складу і терапевтичного потенціалу терпенових сполук *Cannabis sativa* L., їхньої ролі в прояві лікувальних властивостей препаратів на основі канабісу.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження була структурна та фармакологічна характеристика монотерпенових і сесквітерпенових сполук канабісу. Пошук наукового матеріалу було здійснено в PubMed і Web of Science, були переглянуті відповідні статті англійською мовою за останні п'ять років. Використовували системний підхід, аналіз та узагальнення інформації.

Результати дослідження та їх обговорення. Широкий фармакологічний профіль непсихоактивних канабіноїдів, які належать до класу терпенофенолів, робить коноплі перспективними для подальшого вивчення і промислового впровадження. Канабіноїди включають понад 60 терпенофенольних сполук, унікальних для канабісу і вважаються хемотаксономічними маркерами роду (Karki et al., 2023). Серед цих сполук канабідіол (КБД) є найбільш перспективним із фармацевтичного погляду (рис. 1), він виявляє антиоксидантні, протизапальні, антибактеріальні, антипроліферативні та нейропротекторні властивості. Разом зі своїм гомологом канабідіварином КБД також визнаний ефективним протисудомним засобом. Канабігерол і канабіхромен (рис. 1) є іншими канабіноїдами, які можна знайти в жіночих суцвіттях коноплі, і вони характеризуються чудовою антибактеріальною активністю разом із протизапальними та антипроліферативними властивостями.

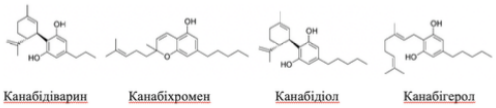


Рис. 1. Структурні формули непсихоактивних канабіноїдів

За останні роки після відкриття канабіноїдних рецепторів фармакологія канабіноїдів досягла значних успіхів. Канабіноїдні рецептори та їх ендогенні ліганди надають чудову платформу для вивчення терапевтичних ефектів канабіноїдів. Добре відомо, що CB_1 і CB_2 є гетеротримерними рецепторами, пов'язаними з G-білком, і що вони обидва експресуються на периферії і в ЦНС (Blebea et al., 2024). Однак експресія CB_1 переважає в основному в головному мозку та периферичній нервовій системі, що охоплює іннервацію печінки, матки, тканини яєчок та щитовидної залози, тоді як рецептори CB_2 експресуються переважно в імунних клітинах, особливо в клітинах макрофагів, та в шлунково-кишковій системі. Основна роль рецепторів CB_1 полягає у блокуванні вивільнення нейротрансмітерів шляхом інгібування потенціал-чутливих кальцієвих каналів та аденілатциклази. Окремі дослідження показали, що активація пресинаптичного CB_1 призводить до зниження нейротрансмісії (Hasckel Gewehr et al., 2024). З іншого боку, на моделях запальних захворювань у тварин продемонстровано, що рецептори CB_2 контролюють функції імунних клітин. Запальна реакція розвивалась у тварин, у яких відсутні рецептори CB_2, через збільшення функції імунних клітин. Отже, введення агоністів рецепторів CB_2, таких як Δ-9-ТГК, здатне пригнічувати запалення (Shan et al., 2024).

Терпени канабісу представлені понад 200 летючими речовинами у рослинах конопель різних генотипів, серед них охарактеризовано 58 монотерпенів і 38 сесквітерпенів, що входять до складу ефірних олій конопель (Sommano et al., 2020). Найпоширенішими монотерпеновими сполуками є α-пінен, β-мірцен і α-терпінен; основні сесквітерпени суцвіть конопель представлені β-каріофіленом і α-гумуленом (рис. 2). Ефірна олія виробляється в залозистих трихомах, які розташовані у великій кількості на жіночих суцвіттях, а також у листях і стеблах, що прилягають до суцвіть. Уся рослина містить монотерпени та сесквітерпени; у коренях, волокнистих стеблах та насінні виявлено також дитерпенові сполуки (Weston-Green et al., 2021). Канабіноїди не мають запаху, тоді як сполуки моно- та сесквітерпеноїдів надають канабісу виразного аромату. Важливо, що через низьку летючість і нерозчинність ТГК у воді його концентрація в ефірній олії надзвичайно мала.

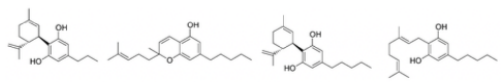


Рис. 2. Структурні формули основних терпенів суцвіть конопель

Найчастіше дослідники вказують на антимікробну дію ефірних олій та їхніх терпенових компонентів. Антибіотичну активність чистого КБД і основних терпенів, виявлених в ефірній олії конопплі, представлено в табл. 1, адаптованій за першоджерелом (Iseppi et al., 2019).

Загалом усі сполуки: α-пінен, β-пінен, β-мірцен, α-терпінен, β-каріофілен та КБД проявляють антибактеріальну активність щодо розглянутих штамів. Висока антибіотична активність виражена для КБД і монотерпенів (α-пінен, β-пінен і β-мірцен), особливо щодо штамів *Listeria* та *Enterococcus*. Вищі за звичайні антибіотикі значення МІК по відношенню до *Staphylococcus* і *Bacillus* мають усі сполуки за винятком α-пінену та β-пінену, які мають нижчі значення МІК, аніж амоксицилін проти *B. cereus*. Інше дослідження показує відмінну антибактеріальну активність етанольних екстрактів конопель проти грампозитивних і грамнегативних бактерій із множинною лікарською стійкістю, а також проти метицилінрезистентного *St. aureus* (Malikova et al., 2024). Олія насіння канабісу, яка має помітну антибактеріальну дію проти *B. subtilis* і *S. aureus,* актив на і проти *Pseudomonas aeruginosa*. У дослідженнях Casillo et al. 2023 р. водні екстракти насіння *C. sativa* значно пригнічували утворення біоплівки *St. epidermidis* (Casillo et al., 2023). У деяких опублікованих статтях повідомляється, що екстракти листя, насіння та стебел *C. indica* мають значну протигрибкову дію проти *Aspergillus niger*, *As. parasiticus* та *Asp. oryzae* (Monyela et al., 2024).

Таблиця 1

Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) КБД і основних терпенів конопель порівняно з антибіотиками (мг/мл)

Збудник	КБД	α-пінен	β– пінен	β-мірцен	α-терпінен	β-каріофілен	Ампіцилін	Ципрофлоксацин
Staphylococcus aureus ATCC 6538	8	4	4	8	8	16	-	0,5
Listeria monocytogenes ATCC 13932	2	2	2	1	1	1	0,25	-
Listeria monocytogenes ATCC 5008	1	1	0,5	2	1	2	0,25	
Enterococcus faecalis ATCC 29212	1	2	0,5	1	2	1	-	4
Enterococcus hirae ATCC10541	2	1	2	8	4	8	-	8
Bacillus subtilis ATCC 6633	8	8	4	32	16	1	2	-
Bacillus cereus EB 362	8	2	1	2	4	8	2	-

Дія терпенових сполук *C. sativa* не обмежується протимікробними властивостями. У 2011 р. Русо задокументував унікальний терапевтичний ефект терпенів канабісу – «ефект антуражу», коли фітоканабіноїдно-терпеноїдна синергія посилювала лікування болю, запалення, депресії, тривоги, епілепсії, раку та інфекцій (Russo, 2011).

Окрім того, хоча рослина офіційно називається *Cannabis sativa* L., селекціонери продовжують виводити нові сорти. Попередні дослідження показали, що сорти канабісу значно відрізняються за своїми лікувальними властивостями, ймовірно, через синергічний або антагоністичний ефект різних канабіноїдів і терпенів (Li et al., 2022). Ми проаналізували терпенові профілі, представлених на сайті, продуктів компанії Bedrocan – основного виробника канабіноїдів, який постачає стандартизований канабіс в аптеки Європи. Компанія використовує п'ять сортів коноплі: Afina, Ludina, Elida, Talea і Rensina з різним умістом ТГК і КБД. Зведений терпеновий склад наведено в табл. 2.

Серед основних компонентів монотерпенів представлені β-мірцен, цис-оцимен, α– та β-пінен та лимонен. Терпен, який переважає за кількістю, є мірцен (2-метил-6-метилен-октадієн-2,7), він має структуру ациклічного монотерпеноїда з трьома подвійними зв'язками між атомами карбону (рис. 2). Окрім канабісу, мірцен у значній кількості міститься у хмелі, чебреці, лавровому листі та манго. Ця сполука має хмелевий аромат із функціями антиоксиданту та антиканцерогену (Shan et al., 2024). У доклінічних дослідженнях було виявлено, що використання ефірних олій рослинного походження, які містять близько 10% мірцену, сприяло знеболювальній, протизапальній та седативній дії. Відомо, що β-мірцен проявляє анальгетичну дію, стимулюючи вивільнення ендогенних опіоїдів через механізм, залежний від α2-адренергічних рецепторів (Surendran et al., 2021). Вплив мірцену канабісу in vitro на артритні людські хондроцити проявлявся у зниженні активності індуцибельної синтази оксиду азоту та перериванні сигнального шляху інтерлейкіну-1β, проте, місцева ін'єкція мірцену навколо артритного суглоба не впливала на рівні циркулюючих цитокінів та не полегшувала клінічні прояви. Спільне введення мірцену з КБД не дало жодної синергічної реакції, що свідчить про відсутність ефекту антуражу між цими двома сполуками (McDougall et al., 2022).

У всіх сортах конопель компанії Bedrocan міститься β-оцимен, хоча вміст сполуки між ними значно відрізняється. Він є одним із найпоширеніших монотерпенів, які зустрічаються в природі. Назву сполука отримала завдяки латинській назві базиліка (*Ocimum basilicum*). Як і мірцен, оцимен також відноситься до ациклічних монотерпеноїдів, але на відміну всі ненасичені зв'язки у нього розташовані в основному ланцюжку. Запах оцимену складний, характеризується як квітково-лимонний. У медичній ботаніці відомі протисудомні властивості рослин, які містять значну кількість оцимену (Russo et al., 2017). Механізми впливу оцимену на біохімічні

Таблиця 2

Порівняльний уміст терпенових сполук (мг/г) у продуктах різних сортів конопель, що представлені компанією Bedrocan

Терпенові сполуки		*Copm Cannabis sativa* L./продукт				
		Afina/Bedrocan®	**Ludina/ Bedrobinol®**	**Elida/Bediol®**	**Talea/Bedica®**	**Rensina/Bedrolite®**
Монотерпеноїди						
1	β-мірцен	5,1	11,0	7,0	17	1,7
2	β-оцимен	4,0	0,6	0,6	2,5	0,28
3	d-лімонен	1,7	0,28	0,4	-	0,28
4	Ліналоол	0,28	-	-	0,8	-
5	γ-терпінен	0,28	-	-	-	-
6	α-терпінен	5,1	-	0,8	-	0,4
7	Терпінеол	-	-	0,6	0,28	0,12
8	α-феландрен	0,4	-	-	-	-
9	δ-3-carene	0,4	-	-	-	-
10	α-пінен	0,8	2,5	0,8	4,0	0,4
11	β-пінен	1,7	0,8	0,4	1,0	0,4
12	Камфора	-	-	0,28	-	0,28
13	Борнеол	0,8	-	-	-	-
14	β-фенхон	0,12	-	-	-	-
Сесквітепеноїди						
1	β-каріофілен	1,7	1,2	0,8	1,7	0,8
2	α-гумулен	0,6	0,4	0,4	0,6	0,4
3	Транс-бергамотен	0,4	-	0,28	0,28	0,12
4	α-гваен	0,4	-	0,4	-	0,12
5	Транс-β–фарнезен	0,4	-	0,4	0,12	0,4
6	γ –селінен	0,6	0,28	0,4	0,4	-
7	γ –кадінен	0,4	0,4	0,28	0,28	-
8	γ -евдесмол	-	0,12	-	-	-
9	Евдесмадієн	0,4	0,4	-	0,8	-
10	γ –елемен	1,2	0,4	0,28	0,8	-

показники ще тільки вивчаються. В експерименті у щурів, які отримували оцимен, виявляли високі рівні D_2 рецепторів дофаміну. Збільшення кількості цих рецепторів знижувало наркозалежність експериментальних тварин, здатних самостійно вживати кокаїн (Linden et al., 2018). Біохімічні тести показали, що щури, які отримували оцимен канабісу, мали значне зниження вмісту ацетилхолінестерази (AchE), підвищення кількості якої експериментально викликалося введенням тваринам ротенону. Цей ефект може мінімізувати когнітивну дисфункцію, спричинену інтоксикацією ТГК. У мозку експериментальних моделей щурів, індукованих внутрішньовенною ін'єкцією ротенону в концентрації 2,5 мг/кг, після введення оцимену спостерігалося зниження агрегації α-синуклеїну тілець Леві нервових клітин (Sood & Vellapandian C., 2024). Зниження агрегації α-синуклеїну сприяє зменшенню кількості мимовільних рухів при хворобі Паркінсона.

Виявлений у всіх сортах канабісу пінен має аромат сосни та смоли і відомий у терапії простудних захворювань як відхаркувальний засіб, використовується для зниження тривоги і депресії. У природі існують три структурні ізомери цього терпену: α-, β- та δ- пінен. Ці монотерпени також є основними складниками скипидару, їх багато в рослинах родини соснові, у розмарині (*Rosmarinus officinalis*) та лаванді (Lavandula angustifolia). Біологічна активність пінену вже добре вивчена (Allenspach & Steuer, 2021). Дослідження показали, що пінен захищає від окиснювального стресу, запалення та пошкодження нейронів in vitro. Дані доклінічних досліджень на гризунах свідчать про те, що пінен має протизапальну дію та запобігає окиснювальному стресу, має антидепресантні, анксіолітичні та протисудомні властивості, забезпечує нейропротекцію у моделях інсульту та ішемії, покращує когнітивні функції та забезпечує знеболення при запальному, асоційованому з мігренню, і невропатичному болю (Weston-Green et al., 2021). Механізми, які лежать в основі аналгезії, спричиненої α-піненом, остаточно не з'ясовані. α-Пінен і β-пінен не мають помітної спорідненості зв'язування з рецепторами CB_1 або CB_2, але можуть зв'язуватися з $ГАМК_A$ та μ-опіоїдними рецепторами (Rahbar et al., 2019). Схоже, що α-пінен і β-пінен пригнічують активність AchE в мозку. Тому можна стверджувати, що вони допомагають пам'яті і знижують когнітивну дисфункцію. Окремі результати доказують, що пінен може збільшувати вироблення кортикального ацетилхоліну та знижує агрегацію і нейротоксичність β- амілоїду, що важливо у зв'язку з хворобою Альцгеймера (Weston-Green et al., 2021).

Сесквітерпеноїдні сполуки проаналізованих сортів конопель представлені ациклічними (транс-β-фарнезен), моноциклічними (α-гумулен, транс-бергамотен, γ -елемен) і біциклічними (β-каріофілен, α-гваен, γ-селінен, γ -кадінен, γ -евдесмол, евдесмадієн) сполуками (табл. 2). Присутні в усіх сортах і переважають за кількістю β-каріофілен та α-гумулен. Уміст цих сполук у рослині значно коливається залежно від фенофази: збільшується під час цвітіння і різко знижується після (Tremlová et al., 2021). Біциклічний сесквітерпеновий алкен β -каріофілен добре вивчений і високо оцінений за його низьку токсичність і значний профіль безпеки. Це перший перевірений фітоканабіноїд, який зустрічається у рослинах, які не належать до роду каннабіс. Він є найбільш перспективним природним лігандом CB_2 –рецепторів, на які він діє як повний агоніст. Окрім того, β -каріофілен взаємодіє з широким спектром молекул і рецепторів, що призводить до протизапальної, протипухлинної і антиноцицептивної дії у різних експериментальних моделях і захворюваннях (Hashiesh et al., 2021; Liktor-Busa et al., 2021; Ricardi et al., 2024), що підкреслює його терапевтичний потенціал для лікування болю, депресії та тривоги. β -Каріофілен знижує експресію та продукцію прозапальних цитокінів, таких як IL-1β , IL-6, інтерлейкін-8, TNF-α та підвищує рівень реніну та ангіотензину 1-7, що регулюють розширення судин та сприяють кардіопротекції (Espinoza-Gutiérrez et al., 2024). Ці результати вказують на те, що β-каріофілен впливає на ренін-ангіотензинову систему і може бути корисним у лікуванні артеріальної гіпертензії. Дослідження протизапальних властивостей КБД та β -каріофілену окремо і в комбінації на моделі запалення *in vitro* свідчать про те, що вони працюють узгоджено, створюючи значний протизапальний ефект із хорошими профілями безпеки. Їх комбінація має синергетичну знеболювальну дію, коли одна сполука підсилює дію іншої. Цей ефект не залежить від впливу на рецептори CB_1. За сумісного використання сполук анальгетичний ефект поєднується з протизапальною дією (Blanton et al., 2022; Mazzantini et al., 2024).

Моноциклічний сесквітерпен α -гумулен або α -каріофілен є одним із найпоширеніших терпенів у різних сортах конопель, а також у хмелі (H. lupulus). Однак кількість досліджень, що стосуються очищеного гумулену, обмежена, більшість посилається на використання ефірних олій різних видів рослин, у яких гумулен присутній у поєднанні з іншими терпенами, також слабо описано його фармакологію. Експерименти *in vitro* продемонстрували

цитотоксичність гумулену щодо аденокарцином, таких як колоректальна, легенева, молочної залози, простати, легенів і яєчників. Протизапальна і протипухлинна активність гумулену значно підвищується у присутності β -каріофілену. Розуміння механізмів дії виявило його участь у мітохондріальній дисфункції, зниженні внутрішньоклітинного рівня глутатіону та індукції окисного стресу (Viveiros et al., 2022; Dalavaye et al., 2024). Отже, необхідні ретельні фармакокінетичні дослідження та подальші дослідження механізмів дії *α* -гумулену, щоб ефективно розкрити його терапевтичний потенціал.

Ряд терпенів, у тому числі мірцен, каріофілен, пінен, гумулен, лімонен та багато інших, демонструє протиракові властивості та цитотоксичну дію, індукуючи апоптоз, зупинку клітинного циклу, зменшуючи клітинну міграцію та інвазію (Li et al., 2022).

Висновки

Ефірна олія канабісу є продуктом із високою доданою вартістю та перспективним маркетинговим потенціалом, але ще мало привернула уваги з боку наукової, медичної та фармацевтичної спільноти Європи та України. Дослідження терпенів ефірних олій різних сортів *Cannabis sativa* L. можуть стати важливим напрямом для відкриття нових ліків, зокрема в лікуванні болю, артеріальної гіпертензії, нейропсихіатричних і неврологічних захворювань.

Фітосполуки канабісу та їх взаємодії в організмі людини надають унікальні можливості для відкриття нових персоналізованих терапевтичних засобів, оскільки певні сорти канабісу відрізняються за складом терпенів і можуть надавати більшу користь при конкретних клінічних показаннях.

Наявні дані свідчать про те, що терпени можуть забезпечити фармакологічне та фармакотерапевтичне обґрунтування фармацевтичного розроблення та застосування ліків на основі канабісу. Залучення канабісу у фармацевтичне розроблення потребує додаткової оцінки терпенових профілів лікарської рослинної сировини, оскільки її компонентний склад може значно коливатись як за загальною кількістю, так і за якістю терпенових сполук.

ЛІТЕРАТУРА

Allenspach M, Steuer C. α-Pinene: A never-ending story. Phytochemistry. 2021. Vol. 190. P. 112857. Doi 10.1016/j.phytochem.2021.112857.

Belete H., Mekonen T., Espinosa D. C. et al. Cannabis use in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. Addiction. 2023. Vol. 118, No. 7. P. 1201–1215. Doi 10.1111/add.16170.

Blanton H, Yin L, Duong J, Benamar K. Cannabidiol and Beta-Caryophyllene in Combination: A Therapeutic Functional Interaction. International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, No. 24. P. 15470. Doi 10.3390/ijms232415470

Blebea N. M., Pricopie A. I., Vlad R. A., Hancu G. Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. Int J Mol Sci. 2024. Vol. 25, No. 8. P. 4204. Doi 10.3390/ijms25084204.

Casillo A, D'Angelo C, Imbimbo P, Monti DM, Parrilli E, Lanzetta R, Gomez d'Ayala G, Mallardo S, Corsaro MM, Duraccio D. Aqueous Extracts from Hemp Seeds as a New Weapon against *Staphylococcus epidermidis* Biofilms. Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24. No. 22. P.16026. Doi 10.3390/ijms242216026.

Dalavaye N, Nicholas M, Pillai M, Erridge S, Sodergren MH. The Clinical Translation of α-humulene – A Scoping Review. Planta Med. 2024. May 8. Doi 10.1055/a-2307-8183.

Espinoza-Gutiérrez HA, López-Salido SC, Flores-Soto ME, Tejeda-Martínez AR, Chaparro-Huerta V, Viveros-Paredes JM. Angiotensinergic effect of β-Caryophyllene on Lipopolysaccharide– induced systemic inflammation. Biochem Biophys Res Commun. 2024. Vol. 719. P. 150081. Doi 10.1016/j.bbrc.2024.150081.

Hasckel Gewehr JL, Enzele ML, Freiria LM, Nunes MM, Spengler J, Dondoerfer Teixeira AP, Amazonas E, Sasso Padilha V. Full spectrum cannabidiol-rich extract reduced propofol dosage required for anesthetic induction in dogs-a pilot study. Front Vet Sci. 2024. Vol. 11. P. 1352314. Doi 10.3389/fvets.2024.1352314.

Hashiesh HM, Sharma C, Goyal SN, Sadek B, Jha NK, Kaabi JA, Ojha S. A focused review on CB2 receptor-selective pharmacological properties and therapeutic potential of β-caryophyllene, a dietary cannabinoid. Biomed Pharmacother. 2021. Vol. 140. P. 111639. Doi 10.1016/j.biopha.2021.111639.

Iseppi R, Brighenti V, Licata M, Lambertini A, Sabia C, Messi P, Pellati F, Benvenuti S. Chemical Characterization and Evaluation of the Antibacterial Activity of Essential Oils from Fibre-Type *Cannabis sativa* L. (Hemp). Molecules. 2019. Vol. 24. No. 12. P. 2302. Doi 10.3390/molecules24122302.

Karki P, Rangaswamy M. A Review of Historical Context and Current Research on Cannabis Use in India. Indian J Psychol Med. 2023. Vol. 45. No. 2. P. 105–116. Doi 10.1177/02537176221109272.

Li D, Ilnytskyy Y, Ghasemi Gojani E, Kovalchuk O, Kovalchuk I. Analysis of Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Properties of 25 High-THC Cannabis Extracts. Molecules. 2022. Vol. 27. No. 18. P. 6057. Doi 10.3390/molecules27186057.

Linden J, James AS, McDaniel C, Jentsch JD. Dopamine D2 Receptors in Dopaminergic Neurons Modulate Performance in a Reversal Learning Task in Mice. eNeuro. 2018. Vol. 5. No. 1. ENEURO.0229-17.2018. Doi 10.1523/ENEURO.0229-17.2018.

Liktor-Busa E, Keresztes A, LaVigne J, Streicher JM, Largent-Milnes TM. Analgesic Potential of Terpenes Derived from *Cannabis sativa*. Pharmacol Rev. 2021. Vol. 73. No. 4. P. 98–126. Doi 10.1124/pharmrev.120.000046.

Malikova L, Malik M, Pavlik J, Ulman M, Pechouckova E, Skrivan M, Kokoska L, Tlustos P. Anti-staphylococcal activity of soilless cultivated cannabis across the whole vegetation cycle under various nutritional treatments in relation to cannabinoid content. Sci Rep. 2024. Vol. 14, No. 1. P. 4343. Doi 10.1038/s41598-024-54805-3.

McDougall JJ, McKenna MK. Anti-Inflammatory and Analgesic Properties of the Cannabis Terpene Myrcene in Rat Adjuvant Monoarthritis. Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23. No. 14. P. 7891. Doi 10.3390/ijms23147891.

Monyela S, Kayoka PN, Ngezimana W, Nemadodzi LE. Evaluating the Metabolomic Profile and Anti-Pathogenic Properties of *Cannabis* Species. Metabolites. 2024. Vol. 14. No. 5. P. 253. Doi 10.3390/metabo14050253.

Mazzantini C, El Bourji Z, Parisio C, Davolio PL, Cocchi A, Pellegrini-Giampietro DE, Landucci E. Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol and Beta-Caryophyllene Alone or Combined in an In Vitro Inflammation Model. Pharmaceuticals (Basel). 2024. Vol. 17. No. 4. P. 467. Doi 10.3390/ph17040467.

Rahbar I, Abbasnejad M, Haghani J, Raoof M, Kooshki R, Esmaeili-Mahani S. The effect of central administration of alpha-pinene on capsaicin-induced dental pulp nociception. Int Endod J. 2019. Vol. 52. No. 3. P. 307–317. Doi 10.1111/iej.13006.

Ricardi C, Barachini S, Consoli G, Marazziti D, Polini B, Chiellini G. Beta-Caryophyllene, a Cannabinoid Receptor Type 2 Selective Agonist, in Emotional and Cognitive Disorders. Int J Mol Sci. 2024. Vol. 25. No. 6. P. 3203. Doi 10.3390/ijms25063203.

Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011. Vol. 163. No. 7. P. 1344–64. Doi 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.

Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. Adv Pharmacol. 2017. Vol. 80. P. 67–134. Doi 10.1016/bs.apha.2017.03.004.

Shan R, Zhang Y, Shi Y, Wang X, Wang X, Ma G, Li Q. Activation of Cannabinoid Type 2 Receptor in Microglia Reduces Neuroinflammation through Inhibiting Aerobic Glycolysis to Relieve Hypertension. Biomolecules. 2024. Vol. 14. No. 3. P. 333. Doi 10.3390/biom14030333.

Sommano SR, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. Molecules. 2020. Vol. 25. No. 24. P. 5792. Doi 10.3390/molecules25245792.

Sood A, Vellapandian C. The Role of Ocimene in Decreasing α-Synuclein Aggregation using Rotenone-induced Rat Model. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2024. Feb 23. Doi 10.2174/0118715249283425240212111523.

Sun X. Research Progress on Cannabinoids in *Cannabis* (*Cannabis sativa* L.) in China. Molecules. 2023. Vol. 28. No. 9. P. 3806. Doi 10.3390/molecules28093806.

Surendran S, Qassadi F, Surendran G, Lilley D, Heinrich M. Myrcene-What Are the Potential Health Benefits of This Flavouring and Aroma Agent? Front Nutr. 2021. Vol. 8. P. 699666. Doi 10.3389/fnut.2021.699666.

Tremlová B, Mikulášková HK, Hajduchová K, Jancikova S, Kaczorová D, Ćavar Zeljković S, Dordevic D. Influence of Technological Maturity on the Secondary Metabolites of Hemp Concentrate (*Cannabis sativa* L.). Foods. 2021. Vol. 10. No. 6. P. 1418. Doi 10.3390/foods10061418.

Viveiros MMH, Silva MG, da Costa JGM, de Oliveira AG, Rubio C, Padovani CR, Rainho CA, Schellini SA. Anti-inflammatory effects of α-humulene and β-caryophyllene on pterygium fibroblasts. Int J Ophthalmol. 2022. Vol. 15. No. 12. P. 1903–1907. Doi 10.18240/ijo.2022.12.02.

Weston-Green K, Clunas H, Jimenez Naranjo C. A Review of the Potential Use of Pinene and Linalool as Terpene-Based Medicines for Brain Health: Discovering Novel Therapeutics in the Flavours and Fragrances of Cannabis. Front Psychiatry. 2021. Vol. 12. P. 583211. Doi 10.3389/fpsyt.2021.583211.

Wilson J, Simpson T, Spelman K. Total cannabidiol (CBD) concentrations and yields from traditional extraction methods: Percolation vs. maceration. Front Pharmacol. 2022. Vol. 13. P. 886993. Doi 10.3389/fphar.2022.886993.

REFERENCES

Allenspach, M., & Steuer, C. (2021). α-Pinene: A never-ending story. Phytochemistry. 190, 112857. Doi 10.1016/j.phytochem.2021.112857.

Belete, H., Mekonen, T., & Espinosa, D. C. et al. (2023). Cannabis use in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. Addiction. 118(7), 1201–1215. Doi 10.1111/add.16170.

Blanton, H, Yin, L, Duong, J, & Benamar, K. (2022). Cannabidiol and Beta-Caryophyllene in Combination: A Therapeutic Functional Interaction. International Journal of Molecular Sciences. 23(24), 15470. Doi 10.3390/ijms232415470

Blebea, N. M., Pricopie, A. I., Vlad, R. A., & Hancu, G. (2024). Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. Int J Mol Sci. 25(8), 4204. Doi 10.3390/ijms25084204.

Casillo, A, D'Angelo, C, Imbimbo, P, Monti, DM, Parrilli, E, Lanzetta, R, Gomez d'Ayala, G, Mallardo, S, Corsaro, MM, & Duraccio, D. (2023). Aqueous Extracts from Hemp Seeds as a New Weapon against *Staphylococcus epidermidis* Biofilms. Int J Mol Sci. 24(22), 16026. Doi 10.3390/ijms242216026.

Dalavaye, N, Nicholas, M, Pillai, M, Erridge, S, & Sodergren, MH. (2024). The Clinical Translation of α-humulene – A Scoping Review. Planta Med. May 8. Doi 10.1055/a-2307-8183.

Espinoza-Gutiérrez, HA, López-Salido, SC, Flores-Soto, ME, Tejeda-Martínez, AR, Chaparro-Huerta, V, & Viveros-Paredes, JM. (2024). Angiotensinergic effect of β-Caryophyllene on Lipopolysaccharide– induced systemic inflammation. Biochem Biophys Res Commun. 719, 150081. Doi 10.1016/j.bbrc.2024.150081.

Hasckel Gewehr, JL, Enzele, ML, Freiria, LM, Nunes, MM, Spengler, J, Dondoerfer Teixeira, AP, Amazonas, E, & Sasso Padilha, V. (2024). Full spectrum cannabidiol-rich extract reduced propofol dosage required for anesthetic induction in dogs-a pilot study. Front Vet Sci. 11, 1352314. Doi 10.3389/fvets.2024.1352314.

Hashiesh, HM, Sharma, C, Goyal, SN, Sadek, B, Jha, NK, Kaabi, JA, Ojha, S. (2021). A focused review on CB2 receptor-selective pharmacological properties and therapeutic potential of β-caryophyllene, a dietary cannabinoid. Biomed Pharmacother. 140, 111639. Doi 10.1016/j.biopha.2021.111639.

Iseppi, R, Brighenti, V, Licata, M, Lambertini, A, Sabia, C, Messi, P, Pellati, F, & Benvenuti, S. (2019). Chemical Characterization and Evaluation of the Antibacterial Activity of Essential Oils from Fibre-Type *Cannabis sativa* L. (Hemp). Molecules. 24(12), 2302. Doi 10.3390/molecules24122302.

Karki, P, & Rangaswamy, M. A. (2023). Review of Historical Context and Current Research on Cannabis Use in India. Indian J Psychol Med. 45(2), 105–116. Doi 10.1177/02537176221109272.

Li, D, Ilnytskyy, Y, Ghasemi Gojani, E, Kovalchuk, O, & Kovalchuk, I. (2022). Analysis of Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Properties of 25 High-THC Cannabis Extracts. Molecules. 27(18), 6057. Doi 10.3390/molecules27186057.

Linden, J, James, AS, McDaniel, C, & Jentsch, JD. (2018). Dopamine D2 Receptors in Dopaminergic Neurons Modulate Performance in a Reversal Learning Task in Mice. eNeuro. 5(1), ENEURO.0229-17.2018. Doi 10.1523/ENEURO.0229-17.2018.

Liktor-Busa, E, Keresztes, A, LaVigne, J, Streicher, JM, Largent-Milnes, TM. (2021). Analgesic Potential of Terpenes Derived from *Cannabis sativa*. Pharmacol Rev. 73(4), 98–126. Doi 10.1124/pharmrev.120.000046.

Malikova, L, Malik, M, Pavlik, J, Ulman, M, Pechouckova, E, Skrivan, M, Kokoska, L, & Tlustos, P. (2024). Anti-staphylococcal activity of soilless cultivated cannabis across the whole vegetation cycle under various nutritional treatments in relation to cannabinoid content. Sci Rep. 14(1), 4343. Doi 10.1038/s41598-024-54805-3.

McDougall, JJ, & McKenna, MK. (2022). Anti-Inflammatory and Analgesic Properties of the Cannabis Terpene Myrcene in Rat Adjuvant Monoarthritis. Int J Mol Sci. 23(14), 7891. Doi 10.3390/ijms23147891.

Monyela, S, Kayoka, PN, Ngezimana, W, & Nemadodzi, LE. (2024). Evaluating the Metabolomic Profile and Anti-Pathogenic Properties of *Cannabis* Species. Metabolites. 14(5), 253. Doi 10.3390/metabo14050253.

Mazzantini, C, El Bourji, Z, Parisio, C, Davolio, PL, Cocchi, A, Pellegrini-Giampietro, DE, & Landucci, E. (2024). Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol and Beta-Caryophyllene Alone or Combined in an In Vitro Inflammation Model. Pharmaceuticals (Basel). 17(4), 467. Doi 10.3390/ph17040467.

Rahbar, I, Abbasnejad, M, Haghani, J, Raoof, M, Kooshki, R, & Esmaeili-Mahani, S. (2019). The effect of central administration of alpha-pinene on capsaicin-induced dental pulp nociception. Int Endod J., 52(3), 307–317. Doi 10.1111/iej.13006.

Ricardi, C, Barachini, S, Consoli, G, Marazziti, D, Polini, B, & Chiellini, G. (2024). Beta-Caryophyllene, a Cannabinoid Receptor Type 2 Selective Agonist, in Emotional and Cognitive Disorders. Int J Mol Sci., 25(6), 3203. Doi 10.3390/ijms25063203.

Russo, EB. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol, 163(7), 1344-64. Doi 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.

Russo, EB, & Marcu, J. (2017). Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. Adv Pharmacol., 80, 67–134. Doi 10.1016/bs.apha.2017.03.004.

Shan, R, Zhang, Y, Shi, Y, Wang, X, Wang, X, Ma, G, & Li, Q. (2024). Activation of Cannabinoid Type 2 Receptor in Microglia Reduces Neuroinflammation through Inhibiting Aerobic Glycolysis to Relieve Hypertension. Biomolecules, 14(3), 333. Doi 10.3390/biom14030333.

Sommano, SR, Chittasupho, C, Ruksiriwanich, W, & Jantrawut, P. (2020). The Cannabis Terpenes. Molecules, 25(24), 5792. Doi 10.3390/molecules25245792.

Sood, A, & Vellapandian, C. (2024). The Role of Ocimene in Decreasing α-Synuclein Aggregation using Rotenone-induced Rat Model. Cent Nerv Syst Agents Med Chem., Feb 23. Doi 10.2174/0118715249283425240212111523.

Sun, X. (2023). Research Progress on Cannabinoids in *Cannabis* (*Cannabis sativa* L.) in China. Molecules, 28(9), 3806. Doi 10.3390/molecules28093806.

Surendran, S, Qassadi, F, Surendran, G, Lilley, D, & Heinrich, M. (2021). Myrcene-What Are the Potential Health Benefits of This Flavouring and Aroma Agent? Front Nutr., 8, 699666. Doi 10.3389/fnut.2021.699666.

Tremlová, B, Mikulášková, HK, Hajduchová, K, Jancikova, S, Kaczorová, D, Ćavar Zeljković, S, & Dordevic, D. (2021). Influence of Technological Maturity on the Secondary Metabolites of Hemp Concentrate (*Cannabis sativa* L.). Foods, 10(6), 1418. Doi 10.3390/foods10061418.

Viveiros, MMH, Silva, MG, da Costa, JGM, de Oliveira, AG, Rubio, C, Padovani, CR, Rainho, CA, & Schellini, SA. (2022). Anti-inflammatory effects of α-humulene and β-caryophyllene on pterygium fibroblasts. Int J Ophthalmol., 15(12), 1903–1907. Doi 10.18240/ijo.2022.12.02.

Weston-Green, K, Clunas, H, & Jimenez Naranjo, C. A. (2021). Review of the Potential Use of Pinene and Linalool as Terpene-Based Medicines for Brain Health: Discovering Novel Therapeutics in the Flavours and Fragrances of Cannabis. Front Psychiatry, 12, 583211. Doi 10.3389/fpsyt.2021.583211.

Wilson, J, Simpson, T, & Spelman, K. (2022). Total cannabidiol (CBD) concentrations and yields from traditional extraction methods: Percolation vs. maceration. Front Pharmacol., 13, 886993. Doi 10.3389/fphar.2022.886993.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2024.
Стаття прийнята до друку 26.07.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Внесок авторів:
Нікітіна О. О. – концептуалізація, методологія, написання статті;
Козаченко В. О. – дослідження, ресурси, курація даних.

Електронна адреса для листування з авторами:
nikitinap1046@gmail.com

Додаток Б

SCIENCE AND SOCIETY:
MODERN TRENDS
IN A CHANGING WORLD
PROCEEDINGS OF VII INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
JUNE 10-12, 2024
VIENNA
2024

SCIENCE AND SOCIETY: MODERN TRENDS IN A CHANGING WORLD

Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference

Vienna, Austria

10-12 June 2024

Vienna, Austria

2024

UDC 001.1

The 7th International scientific and practical conference "Science and society: modern trends in a changing world" (June 10-12, 2024) MDPC Publishing, Vienna, Austria. 2024. 666 p.

ISBN 978-3-954754-01-4

The recommended citation for this publication is:
Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Science and society: modern trends in a changing world. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Vienna, Austria. 2024. Pp. 21-27. URL: https://sci-conf.com.ua/vii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-science-and-society-modern-trends-in-a-changing-world-10-12-06-2024-viden-avstriya-arhiv/.

Editor
Komarytskyy M.L.
Ph.D. in Economics, Associate Professor

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: vienna@sci-conf.com.ua

homepage: *https://sci-conf.com.ua*

©2024 Scientific Publishing Center "Sci-conf.com.ua" ®
©2024 MDPC Publishing ®
©2024 Authors of the articles

25. ***Русанова В. В., Краснікова Л. В.*** 98
ПОІНФОРМОВАНІСТЬ НАСЕЛЕННЯ ПРО ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ПРАВЦЯ

26. ***Рябова О. О.*** 101
СУЧАСНІ МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРПІГМЕНТАЦІЇ ШКІРИ

27. ***Тащук М. В., Ілащук Т. О.*** 103
КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ЕКГ ТА ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ ЯК ПРОГНОСТИЧНОГО МАРКЕРА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

28. ***Шкурашівська С. В., Бондар Т. Б., Іванчук М. Ю.*** 106
АКРОМЕГАЛІЯ: СЕРЦЕВО-СУДИННІ НАСЛІДКИ НАДЛИШКУ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНУ ТА ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ

29. ***Шкурашівська С. В., Скрипник Є. В., Бекіш Х. В.*** 110
БІОХІМІЯ БОЛЮ ТА МЕТОДИКА ЗНЕБОЛЕННЯ В УМОВАХ ВІЙНИ

PHARMACEUTICAL SCIENCES

30. ***Грицик К. І., Костинська Н. Є.*** 115
ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ АПТЕЧНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ

31. ***Грицик К. І., Костинська Н. Є.*** 119
СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ АПТЕЧНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ

32. ***Лозинський В. С.*** 123
ДІАБЕТИЧНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АНАЛІТИКА: ОГЛЯД РИНКУ ТА МАРКЕТИНГОВІ ПЕРСПЕКТИВИ

33. ***Нікітіна О. О., Козаченко В. О.*** 130
ПРОТИЗАПАЛЬНА І АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ФІТОСПОЛУК *CANNABIS SATIVA* L. ВОЛОКНИСТОГО ТИПУ

34. ***Петренко А. О., Стремоухов О. О.*** 137
ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РОСЛИН ПОЛИНУ

35. ***Стремоухов О. О., Дроздюк О. В.*** 140
ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ШИПШИНИ

TECHNICAL SCIENCES

36. ***Balaka M., Teteryatnik A., Didkivskyi O.*** 146
KINEMATIC FEATURES OF THE WORKING PROCESS THE HIGH-SPEED WORKING BODIES

37. ***Chyhur I.*** 153
THE SYSTEM OF AUTOMATIC CONTROL OF THE TUBULAR FURNACE

ПРОТИЗАПАЛЬНА І АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ФІТОСПОЛУК *CANNABIS SATIVA* L. ВОЛОКНИСТОГО ТИПУ

Нікітіна Ольга Олександрівна
к.б.н., доцент
Козаченко Вікторія Олександрівна
Студентка
Київський національний університет технологій і дизайну
м. Київ, Україна

Вступ. Україна є світовим лідером в розробці сортів волокнистої коноплі. Вітчизняні сорти української селекції, починаючи із 1930-х років займають провідну позицію на загальносвітовому ринку. Саме Україна здійснила революцію в коноплярстві в 90-ті роки, вивівши сорти технічної коноплі терапевтичного спрямування, що сприяло відродженню світового коноплярства.

На базі Дослідної станції луб'яних культур Інституту сільського господарства Північного Сходу НААН України у 2020 році створено сорти з підвищеним вмістом канабіоїдів, олійністю і волокнистістю, що сприяє комплексній переробці сировини цієї унікальної культури [1, с. 80].

Сьогодні стає можливим інноваційне використання рослини у функціональному харчуванні та фармації. 16 серпня 2024 року вводиться в дію Закон України від 21.12.2023 р. № 3528 «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis) для використання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та лікарських засобів з метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування».

Мета роботи. Наше дослідження присвячено виявленню потенціалу сполук *Cannabis sativa* L. для створення нових антибіотиків, або натуральних протимікробних засобів для промислового використання і їх терапевтичним перспективам в лікуванні бактеріальних інфекцій.

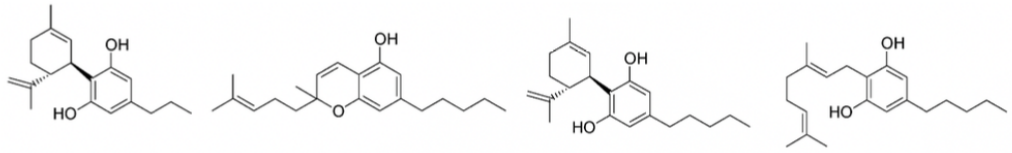
Матеріали та методи. Дослідження базується на аналізі наукових праць вітчизняних і зарубіжних вчених загальнонауковими та спеціальними методами: аналізу та синтезу — при вивченні сучасного стану та розвитку досліджень антибактеріальних засобів рослинного походження та абстрактно-логічним — при формуванні висновків.

Результати та їх обговорення. Використання конопель посівних (*Cannabis sativa* L.) у якості ліків підтверджено найстарішою Фармакопеєю в світі «Пен-цао цзін», що складено в першому столітті нашої ери на основі усних традицій китайської медицини. На той час показанням до використання канабісу було: ревматичні болі, закрепи, розлади жіночої репродуктивної системи, малярія. Там же наводиться перше згадування про використання канабісу як психоактивного наркотику В Індії разом з поширеним використанням психоактивних ефектів канабісу у релігійних практиках, вже біля 1000 років до нашої ери використовувались протизапальні властивості рослини при ревматизмі, захворюваннях дихальної і сечо-статевої системи, антибіотичні властивості в зовнішньому використанні в лікуванні шкіряних інфекцій, бешихових захворюваннях, туберкульозі. В Африці починаючи з 15 сторіччя канабіс також використовували при малярії, при лихоманці, зараженні крові, сибірській виразці, астмі і дизентерії [2, с. 1201]. Є повідомлення о використанні *C. sativa* L. у популярних релігійних ритуалах цього регіону, звідки, як вважається, практика використання конопель у якості психостимулятора розповсюдилась і на Американський континент.

Обидва інтереси до медичного канабісу, що стосуються психоактивних ефектів і терепевтичного використання зберігаються й досі.

В останні роки значно зросли наукові дослідження волокнистого типу *Canabis sativa* L. Широкий фармакологічний профіль непсихоактивних канабіноїдів, які належать до класу терпенофенолів, робить коноплі перспективними для подальшого вивчення і промислового впровадження. Серед цих сполук каннабідіол (КБД) є найбільш перспективним з фармацевтичної точки зору (Рис.1), він виявляє антиоксидантні, протизапальні,

антибактеріальні, антипроліферативні та нейропротекторні властивості. Разом зі своїм гомологом каннабідіваріном (КБДВ), КБД також визнаний ефективним протисудомним засобом. Каннабігерол (КБГ) і каннабіхромен (КБХ) (Рис.1) є іншими каннабіноїдами, які можна знайти в жіночих суцвіттях коноплі і вони характеризуються чудовою антибактеріальною активністю разом із протизапальними та антипроліферативними властивостями.



Каннабідіварін Каннабіхромен Каннабідіол Каннабігерол

Рис. 1. Структурні формули непсихоактивних канабіноїдів

За останні роки після відкриття каннабіноїдних рецепторів фармакологія каннабіноїдів досягла важливих успіхів. Каннабіноїдні рецептори та їх ендогенні ліганди надають чудову платформу для вивчення терапевтичних ефектів каннабіноїдів. Добре відомо, що CB1 і CB2 є гетеротримерними рецепторами, пов'язаними з G -білком, і що вони обидва експресуються на периферії і в ЦНС [3, с. 4204]. Однак експресія CB1 переважає в основному в головному мозку та периферичній нервовій системі, включаючи печінку, матку, тканину яєчок та щитовидну залозу, тоді як рецептори CB2 експресуються переважно в імунних клітинах, особливо в клітинах макрофагів, та в шлунково-кишковій системі. Основна роль рецепторів CB1 полягає у блокуванні вивільнення нейротрансмітерів шляхом інгібування потенціал-чутливих кальцієвих каналів та аденілатциклази. Декілька досліджень показали, що активація пресинаптичного CB1 призводить до зниження нейротрансмісії [4, с. 1353314]. З іншого боку, повідомлялося, що рецептори CB2 контролюють функції імунних клітин у моделях запальних захворювань. Тварини, у яких відсутні рецептори CB2, показали загострення запальної реакції через збільшення функції імунних клітин. Отже, введення

агоністів рецепторів CB2, таких як Δ-9-THC, здатне лікувати запалення [5, с. 333].

Важливим класом хімічних сполук окрім канабіноїдів є леткі терпени, що складають ефірній олії коноплі. Ефірна олія виробляється в залозистих структурах, так званих трихомами, які розташовані на жіночих суцвіттях у великій кількості, а також на листях і стеблах біля суцвіть. Вся рослина каннабіс в основному містить монотерпени та сесквітерпени, в коренях конопель, волокнах та олії насіння також виявлені дитерпенові сполуки [6, с. 5792].

Найпоширенішими сполуками серед монотерпенів є α-пінен, β-мірцен і α-терпінен, основні сесквітерпени суцвіть конопель представлені β-каріофіленом і α-гумуленом. Відомо, що β-мірцен (Рис.2) має заспокійливий і седативний ефект, α-пінен впливає на здатність до навчання та поліпшує пам'ять завдяки своїй дії проти ацетилхолінестерази [7, с. 19214].

Вважається, що β-каріофілен (Рис. 2) і каріофіленоксид, проявляють болезаспокійливий і антипроліферативний ефект [8, с. 1037]. У 2011 році Русо задокументував унікальний терапевтичний ефект терпенів канабісу, коли фітоканабіноїдно-терпеноїдна синергія посилювала лікування болю, запалення, депресії, тривоги, залежності, епілепсії, раку, грибкових і бактеріальних інфекцій.

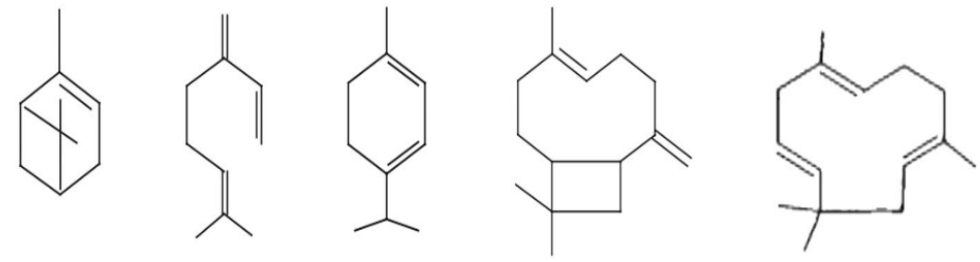


Рисунок 2. Структурні формули основних терпенів суцвіть конопель

Антибіотичну активність чистого КБД і основних терпенів, виявлених в ефірній олії коноплі, представлено в Таблиці 1 [9, с. 2302].

Таблиця 1

Мінімальна інгибуюча концентрація КБД і основних терпенів конопель у порівнянні з антибіотиками.

Збудник	КБД	α-пінен	β- пінен	β-мірцен	α-терпінен	β-каріофілен	Ампіцилін	Ципрофлоксацин
Staphylococcus aureus ATCC 6538	8	4	4	8	8	16	-	0,5
Listeria monocytogenes ATCC 13932	2	2	2	1	1	1	0,25	-
Listeria monocytogenes ATCC 5008	1	1	0,5	2	1	2	0,25	
Enterococcus faecalis ATCC 29212	1	2	0,5	1	2	1	-	4
Enterococcus hirae ATCC10541	2	1	2	8	4	8	-	8
Bacillus subtilis ATCC 6633	8	8	4	32	16	1	2	-
Bacillus cereus EB 362	8	2	1	2	4	8	2	-

Загалом усі сполуки: α-пінен, β-пінен, β-мірцен, α-терпінен, β-каріофілен та КБД проявляють антибактеріальну активність щодо розглянутих штамів. Зокрема, висока антибіотична активність виражена для КБД і монотерпенів (α-пінен, β-пінен і β-мірцен), особливо щодо штамів *Listeria* та *Enterococcus*. Що стосується штамів *Staphylococcus* і *Bacillus*, усі мають вищі за звичайні антибіотикі значення МІК, за винятком α-пінену та β-пінену, які нижчі значення МІК, ніж амоксицилін проти *B. cereus*. Інше дослідження Gyawali et al., у 2015 році показує відмінну антибактеріальну активність ефірних олій конопель проти грампозитивних і грамнегативних бактерій з множинною лікарською стійкістю, а також проти метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus*. Олія насіння канабісу, що має помітну антибактеріальну дію проти *Bacillus subtilis* і *S. aureus* активна і проти *Pseudomonas aeruginosa*. В

дослідженнях Casillo et al. 2023 року водні екстракти насіння *C. sativa* значно пригнічували утворення біоплівки *Staphylococcus* epidermidis. У деяких опублікованих статтях повідомляється, що екстракти листя, насіння та стебел *C. indica* мають значну протигрибкову дію проти *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus* та *Aspergillus oryzae* [10, с. 253].

Висновки. Доведено, що канабіс *C. sativa* має різноманітний спектр цінних вторинних метаболітів (фітохімічних речовин), тому його лікувальними властивостями, включаючи ще не встановлені молекули, не можна нехтувати чи випускати з уваги. Багато досліджень зосереджуються в основному на антибактеріальному ефекті, в результаті чого інформації стосовно аналізу противірусної та протигрибкової дії набагато менше. Протизапальна дія *C. sativa* волокнистого типу обумовлена головним чином непсихоактивними канабіноїдами, тоді як терпенові сполуки відповідають за антибактеріальну дію. Більшість досліджень свідчить про те, що антибактеріальна і протизапальна активність екстрактів конопель, швидше за все, зумовлена синергізмом взаємодії між різними сполуками.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Laiko M. I. Унікальність біологічних особливостей технічних конопель та перспективи їх прак-тичного використання. Селекція і насінництво, 2020. №117. С. 80-90.

2. Belete H., Mekonen T., Espinosa D. C. et al. Cannabis use in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. Addiction, 2023. V. 118(7). P. 1201-1215.

3. Blebea N. M., Pricopie A. I., Vlad R. A., Hancu G. Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. Int J Mol Sci., 2024. V. 25(8). P. 4204.

4. Hasckel Gewehr J. L., Enzele M. L., Freiria L. M. et al. Full spectrum cannabidiol-rich extract reduced propofol dosage required for anesthetic induction in dogs-a pilot study. Front Vet Sci., 2024. V. 11. P. 1352314.

5. Shan R., Zhang Y., Shi Y. et al. Activation of Cannabinoid Type 2 Receptor in Microglia Reduces Neuroinflammation through Inhibiting Aerobic Glycolysis to Relieve Hypertension. Biomolecules, 2024. V. 14(3). P. 333.

6. Sommano S. R., Chittasupho C., Ruksiriwanich W., Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. Molecules, 2020. V. 25(24). P. 5792.

7. Szaszkiewicz J., Leigh S., Hamilton T. J. Robust behavioural effects in response to acute, but not repeated, terpene administration in Zebrafish (Danio rerio). Sci Rep., 2021. V. 11(1). P. 19214.

8. Espinosa-Juárez J. V., Arrieta J., Briones-Aranda A. et al. Synergistic Antinociceptive Effect of β-Caryophyllene Oxide in Combination with Paracetamol, and the Corresponding Gastroprotective Activity. Biomedicines, 2024. V. 12(5). P. 1037.

9. Iseppi R., Brighenti V., Licata M. et al. Chemical characterization and assessment of antibacterial activity of essential oils from the fibrous type of Cannabis sativa L. (Hemp). Molecules, 2019. V. 24(12). P. 2302.

10. Monyela S., Kayoka P.N., Ngezimana V., Nemadodzi L.E. Evaluation of the metabolomic profile and antipathogenic properties of hemp species. Metabolites, 2024. V. 14(5). P. 253.