

О. Є. Оксенюк¹, О. П. Мялюк²¹ДЗ «ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ», РІВНЕ²КЗВО «РІВНЕНСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ», РІВНЕ

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКО-РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ВИДІВ CANNABIS

Вступ. Канабіс має давню історію використання в медицині, що налічує тисячі років, і історично застосовується для лікування різноманітних захворювань. Після заборони вживання канабісу у 20-му столітті західна медична практика перейшла від використання ботанічних екстрактів і настоянок до фармакопеї, яка переважно складалася з одномолекулярних терапевтичних засобів, і встановлення жорстких правил щодо перевірки та схвалення нових ліків на висококонкурентному та прибутковому ринку ліків.

Мета роботи – розглянути й оцінити всі можливі варіанти створення лікарських препаратів на основі лікарсько-рослинної сировини видів Cannabis.

Методи та матеріали. Дані дослідження були отримані за допомогою публікацій різних пошукових систем наукової літератури.

Результати й обговорення. Декілька фармацевтичних компаній інтенсивно працюють над розробкою нових ліків з ізольованими натуральними продуктами канабісу, тоді як інші зосереджуються на вивченні ефектів сирих екстрактів із суцвіть канабісу, які нещодавно довели перевагу над використанням однієї молекули в медичному лікуванні. Життєво важливо розрізняти канабідіол (CBD) та формули CBD плюс THC (тетрагідроканабінол), щоб забезпечити чітке розуміння відмінностей між активними інгредієнтами та рецептурами, оскільки вони стосуються конкретних застосувань. Вчені підкреслюють, що канабіс – це не один лікарський засіб, а радше ціла група ліків, тож зосереджуватися треба саме на створенні лікарських препаратів на основі канабідіолу. Велика кількість фармакологічних доказів підтверджує роль THC як агента, що викликає залежність у канабісі. THC створює ефект, якого прагнуть рекреаційні споживачі канабісу. Включення CBD у всі форми законодавчо призначеного медичного канабісу створює підстави для молекулярного механічного захисту від залежності. У США схвалено два препарати з одномолекулярними канабіноїдами (дронабінол і набілон), але жодних рослинних канабіноїдних продуктів. Помилково вважають, що існує відмінність в ефектах однієї молекули фітоканабіноїду (наприклад, CBD) залежно від того, чи є вона синтетичною чи рослинною. Обставини, за яких це може бути правдою щодо ботанічних канабіноїдних продуктів проти синтетичних продуктів, обмежуються випадками, коли одна з двох речовин містить домішки, які сприяють загальному фармакологічному чи токсикологічному ефекту, або через невідповідне позначення синтетичних ізомерів як справжніх копій канабіноїдів природного походження.

Висновки. Існує потреба в розробці чітких, послідовних і цільових канабіноїдних ліків. Незалежно від того, чи є це рослинними чи одномолекулярними речовинами, ці продукти мають пройти встановлені стандарти якості, безпеки й ефективності перед тим, як отримати дозвіл на використання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: канабіс; тетрагідроканабінол; канабідіол; лікарські препарати; суцвіття.

ВСТУП. Тисячоліттями людству відоме лікувальне використання трав у медицині, зокрема у вигляді відварів, настоїв, сухих екстрактів, рідких екстрактів, настоянок та ефірних олій з лікарських рослин [1]. Загальноновизнано, що народна медицина заснована на травах і ліках рослинного походження. Стародавні знання про лікувальні властивості трав і лікарських рослин (фітотерапія) можна знайти в працях грецьких, китайських, єгипетських або аюрведичних лікарів [2]. Активні інгредієнти лікарських рослин називають біоактивними фітохімічними речовинами [3]. Вважається, що ці біоактивні

сполуки збільшують здатність рослин вижити або адаптуватися до навколишнього середовища [4] і використовуються як ліки, ароматизатори та рекреаційні наркотики для людей. Одними з відомих лікарських рослин, які продовжують привертати увагу протягом багатьох років, а особливо останнім часом, є рослини різних видів Cannabis.

Канабіс має давню історію використання в медицині, що налічує тисячі років, і історично застосовується для лікування різноманітних захворювань, як-от астма, депресія, епілепсія, втома, глаукома, безсоння, мігрень, нудота, біль, ревматизм і правець [5]. Проте широкомасштабний політичний

рух на початку 20-го століття призвів до заборони вживання канабісу в усьому розвиненому світі. Після цієї заборони західна медична практика перейшла від використання ботанічних екстрактів і настоянок до фармакопеї, яка переважно складалася з одномолекулярних терапевтичних засобів, і встановлення жорстких правил щодо перевірки та схвалення нових ліків на висококонкурентному та прибутковому ринку ліків.

За час, що пройшов після заборони канабісу, було відкрито багато відомостей про хімічні складові рослини канабісу та їхню фармакологію. Дослідники в Ізраїлі в середині 1960-х років визначили Δ^9 -тетрагідроканабінол (Δ^9 -THC) як основний психоактивний агент у рослині коноплі [6]. Це відкриття призвело до масштабних досліджень канабіноїдів у 1970-х роках, які також збіглися з відновленням інтересу до потенційних терапевтичних ефектів канабіноїдів. У 1985 році Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США схвалило синтетичний препарат Δ^9 -THC (дронабінол) і синтетичний аналог Δ^9 -THC (набілон) для лікування нудоти та блювоти, пов'язаних із хіміотерапією раку. Згодом вони також були схвалені для лікування анорексії, пов'язаної зі втратою ваги, у пацієнтів із синдромом набутого імунodefіциту (СНІД). Цей прогрес слідував усталеній моделі західної медицини, у якій окремі хімічні складові рослин, що історично використовувалися в медицині, виділяються, а потім розробляються в запатентовані ліки.

Тому **метою** нашого огляду було розглянути й оцінити всі можливі варіанти створення лікарських препаратів на основі лікарсько-рослинної сировини видів *Cannabis*.

МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ. Дані дослідження були отримані за допомогою публікацій різних пошукових систем наукової літератури, зокрема Springer, Wiley Online, PubMed, Google Scholar, ResearchGate, ScienceDirect, Taylor & Francis, Web of Science, MDPI, Academia.edu, Bentham, Thieme, Scopus, SpringerLink і SciFinder. У наукових пошуках використовувалися терміни «лікарсько-рослинна сировина видів *Cannabis*», «створення ліків на основі канабісу», «лікарська сировина» та ін. Ресурси були вибрані відповідно до теми. Було розглянуто приблизно 185 наукових статей, і лише 67 посилань були включені до цього аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ. Ліки на основі канабісу дозволені у 56 країнах, зокрема у країнах

ЄС, Канаді, Великій Британії та Сполучених Штатах [7]. Розробка фармацевтичних препаратів є складною сферою, яку часто неправильно розуміють, і існують унікальні міркування щодо канабіноїдних ліків. На цей час у США та багатьох інших країнах канабіс і деякі його складові компоненти, незважаючи на дозвіл використання, залишаються контрольованими речовинами [8]. Щоб засіб називався ліками, його треба зареєструвати. Для цього компанія повинна сформулювати реєстраційне досьє, тобто надати результати доклінічних та клінічних досліджень за встановленими дизайном і вимогами й отримати схвалення від регуляторного органу країни, де подано заявку. Українські фармацевтичні заводи стежать за клінічними дослідженнями в цій сфері та роботою іноземних фірм, однак стримано ставляться до включення ліків на основі медичного канабісу у власний продуктовий портфель. Новий препарат повинен мати конкурентні переваги порівняно з наявними лікарськими засобами й раціональну ціну. Позиція фармацевтичних компаній щодо цього питання динамічна: результати нових клінічних досліджень чи інші нові фактори можуть вплинути на неї в той чи інший бік. Культивування медичного канабісу також потребує значних інвестицій. Керівництво Української асоціації медичного канабісу припускає, що для організації виробництва й отримання сертифікатів потрібно інвестувати щонайменше 2 млн доларів, про що свідчить міжнародний досвід [9].

Декілька фармацевтичних компаній інтенсивно працюють над розробкою нових ліків з ізольованими натуральними продуктами канабісу, тоді як інші зосереджуються на вивченні ефектів сирих екстрактів із суцвіть канабісу, які нещодавно довели перевагу над використанням однієї молекули в медичному лікуванні [10]. Незважаючи на глибокі фармацевтичні досягнення, різноманітність канабісу продовжує ускладнювати вивчення цієї рослини. Багато досліджень уже підтвердили відмінності в хімічних профілях між різними видами коноплі [11–16]. Деякі з цих варіацій пов'язані з генетичним фоном [17], але відмінності також спричинені різними умовами вирощування [18–20] та залежать від періоду збору [21; 22]. Різноманітність матеріалів, які використовуються в клінічних випробуваннях, дуже ускладнює порівняння результатів, оскільки рослини з різним хімічним складом можуть бути більш чи менш ефективними для лікування

певних захворювань [23]. Ці варіації в межах рослин і частин рослин дуже ускладнюють стандартизацію та відтворюваність лікарських засобів [24; 25]. Додатковою проблемою в клінічних дослідженнях є відсутність рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробувань, які особливо важко забезпечити, коли досліджуваний препарат є психоактивним або вважається «чудодійним» [26].

Суцвіття є найвідомішою та майже виключно використовуваною частиною канабісу у фармацевтичній промисловості, хоча в минулому всі частини рослини відігравали важливу роль у традиційній медицині [27; 28]. Конкретні частини рослин містять різні типи та кількості хімічних сполук, і залежно від хвороби використовувалися різні частини рослин і препарати [29; 30]. Суцвіття містять найбільшу щільність залозистих трихом, особливо багатих на канабіноїди [31], і тому вони є центром більшості медичних досліджень. Тільки нещодавно інші частини рослини почали привертати більше уваги. В останньому дослідженні Джін та співав. перевірили різні частини конопель і виявили, що суцвіття та листя є найпоширенішим джерелом канабіноїдів, моно- та сесквітерпеноїдів і флавоноїдів. Однак фармакологічно відповідні кількості тритерпеноїдів і стеролів також можна знайти в коренях, стеблах і корі. Ідентифікація біохімічно активних сполук у різних частинах рослин є основою для розробки нових ліків [32].

У 2019 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала медичне застосування канабісу [33]. Однак існують суттєві відмінності в тому, як вводиться в дію політика використання медичного канабісу, і немає міжнародних стандартів щодо найкращого способу регулювання цього. Тому зрозуміло, що визначення, нормативні акти, доступ до медичного канабісу, перспективи створення лікарських засобів на його основі відрізняються між країнами [34]. У Великій Британії часто існує невизначеність щодо того, що саме визначає канабіс, канабіноїд або ТНС, а також різні доступні формули. Життєво важливо розрізняти канабідіол (CBD) (неконтрольований препарат у Великій Британії) та формули CBD плюс ТНС, щоб забезпечити чітке розуміння відмінностей між активними інгредієнтами та рецептурами, оскільки вони стосуються конкретних застосувань. Фрімен та ін. [35] підкреслюють, що канабіс – це не один лікарський засіб, а радше ціла група ліків, тож

зосереджуватися треба саме на створенні лікарських препаратів на основі канабідіолу, як це визначено в Положеннях про зловживання наркотиками (поправки 2018 року, Англія, Уельс і Шотландія) [36]. Основним канабіноїдом із психоактивними властивостями є ТНС, який був включений до Списку 1 наркотиків відповідно до Конвенції ООН про психотропні речовини, оскільки він здатний викликати стан залежності [37]. Велика кількість фармакологічних доказів підтверджує роль ТНС як агента, що викликає залежність у канабісі. ТНС створює ефект, якого прагнуть рекреаційні споживачі канабісу; вони повідомляють, що їм це подобається і вони хочуть більше [38]. Крім того, марихуана з вищим вмістом ТНС (наприклад, 5 % проти 2 %) створює сильніше підкріплення в парадигмах людського вибору [39]. ТНС зв'язується з рецептором CB_1 , щоб проявити свій психоактивний ефект, а антагоністи рецептора CB_1 прискорюють абстиненцію у мишей, які зазнали впливу ТНС [40]. Крім того, відомі дослідження, згідно з якими швидке введення ТНС призводить до звикання, незалежно від того, чи вживається CBD одночасно [41; 42]. Оскільки активне використання наркотиків вважається одним із компонентів переходу від добровільного до примусового вживання [43], ці результати свідчать про те, що канабіс із високим вмістом ТНС підвищує вразливість до залежності. Дійсно, збільшення кількості нових учасників лікування розладу, пов'язаного з вживанням канабісу, супроводжувалося підвищенням активності ТНС [44]. Ризик рекреаційної залежності від канабісу є більш поширеним для високоактивних штамів ТНС з низьким вмістом CBD, споживанням у великих кількостях, частим вживанням (інтенсивне, щоденне) і в разі початку вживання в ранньому підлітковому віці [38]. CBD не має потенціалу зловживання [33], тому він ніколи не був контрольованим препаратом у Великій Британії. CBD має комплексний спектр фармакологічної дії. Наприклад, хоча CBD має низьку спорідненість з рецептором CB_1 , він може послабити ефекти агоніста рецептора CB_1 у мозку навіть за низьких концентрацій [45; 46]. CBD зменшує клітинне повторне захоплення та гідроліз ендogenousного канабіноїду мозку анандаміду (AEA, також відомого як N-арахідо-нілетаноламід) [47; 48]. Виявлено, що CBD регулює мезолімбічну активність дофаміну [49] і послаблює спричинену речовиною дисрегуляцію мезолімбічної системи [50]. Отже, включення CBD у всі форми законодавчо

призначеного медичного канабісу створює підстави для молекулярного механічного захисту від залежності. Є деякі докази того, що CBD може відігравати активну роль у зменшенні болю та призводити до певної форми психологічної залежності. Однак ці докази не узгоджуються між дослідженнями [51]. Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження трьох доз CBD і відповідного плацебо виявило, що CBD (400, 800 мг на день протягом 4 тижнів) призводить до зменшення щоденного вживання канабісу в чоловіків із CUD (розлад вживання канабісу) [52].

У США окремі штати законодавчо легалізували використання канабісу в медицині, але на федеральному рівні канабіс залишається незаконним. Ця регуляторна трясина шкодить розробці канабіноїдних препаратів, оскільки підприємствам, які виробляють і продають ботанічні продукти канабісу для медичного використання на рівні штату, заборонено отримувати дозволи федеральних регуляторів на проведення клінічних випробувань для оцінки безпеки й ефективності їхніх продуктів. Крім того, той факт, що вони можуть продавати ці продукти без відповідності стандартам визначення продукту, контролю якості, безпеки й ефективності, є стримувальним фактором для будь-якого із цих підприємств фактично брати участь у належних методах розробки ліків. Результатом цього є небезпечне середовище для споживачів цієї продукції. Це також ставить постачальників послуг у складне становище, коли вони намагаються брати участь у прийнятті клінічних рішень щодо використання пацієнтом цих продуктів за відсутності достовірної інформації, яка зазвичай міститься у вкладаші до лікарського засобу, наприклад рекомендована доза, частота приймання, очікувані побічні ефекти, протипоказання, порівняння ефективності з альтернативними методами лікування тощо. Як зазначено вище, на сьогодні Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) США схвалено два препарати з одномолекулярними канабіноїдами (дронабінол і набілон), але жодних рослинних канабіноїдних продуктів. Є два поширені помилкові уявлення, які пов'язані із синтетичними та природними фітоканабіноїдами. Одне з них полягає в тому, що існують відмінності в ефектах однієї молекули фітоканабіноїду (наприклад, CBD) залежно від того, чи є вона синтетичною чи рослинною. Це не повинно бути так, оскільки хімія є точною

наукою щодо хімічного складу та структури. Обставини, за яких це може бути правдою щодо ботанічних канабіноїдних продуктів проти синтетичних продуктів, обмежуються випадками, коли одна з двох речовин містить домішки, які сприяють загальному фармакологічному чи токсикологічному ефекту, або через невідповідне позначення синтетичних ізомерів як справжніх копій канабіноїдів природного походження. У цих випадках відмінності були б через нечисту екстракцію канабіноїдів рослинного походження або помилки в синтезі канабіноїдів. Інша поширена помилка полягає в тому, що синтетичні канабіноїди, яких немає в канабісі природного походження, є більш шкідливими, ніж фітоканабіноїди. Це значною мірою зумовлено актуальними проблемами, пов'язаними з незаконним продажем синтетичних повних агоністів CB_1 [53]. Потенційна шкода, спричинена будь-яким новосинтезованим препаратом, безпосередньо пов'язана з його фармакологічними ефектами (рецепторною специфічністю, спорідненістю, дією) в організмі. Дійсно, однією з переваг розробки ліків на основі ботанічного канабісу або синтезованих фітоканабіноїдів є те, що рослина канабісу має дуже добре встановлений і позитивний профіль безпеки.

Як фітоканабіноїди, так і синтетичні канабіноїди можуть безпосередньо впливати на ендоканабіноїдну систему за допомогою різноманітних фармакологічних механізмів, зокрема агонізму, антагонізму та алостеричної модуляції [54; 55]. Хоча було ідентифіковано 120 фітоканабіноїдів, вони дещо обмежені щодо фармакологічної взаємодії з ендоканабіноїдною системою. Через це є очевидні переваги зосередження на розробці одномолекулярних синтетичних канабіноїдних препаратів просто завдяки тому факту, що хіміки-медики можуть систематично модифікувати відомі молекули канабіноїдів для досягнення дуже специфічних фармакологічних ефектів. Цей тип «тонкого налаштування» має потенціал для отримання ліків із дуже специфічним механізмом дії (наприклад, повний агонізм рецепторів CB_1 за межами ЦНС), які можуть як покращити терапевтичну ефективність, так і зменшити побічні ефекти порівняно з фітоканабіноїдами, як-от THC, який не є ані селективним до певного підтипу канабіноїдного рецептора, ані «обмеженим» відносно проходження через гематоенцефалічний бар'єр. Вважається, що використання одномолекулярних і синтетичних препаратів

канабіноїдів дає можливість отримати унікальну терапевтичну користь від динамічної взаємодії між безліччю хімічних речовин, які містяться в коноплі. Унікальні терапевтичні ефекти канабісу, які називаються «ефектом антуражу», передбачають, що вони досягаються завдяки комплексній синергії між фітоканабіноїдами та багатьма іншими вторинними компонентами рослини [56]. Термін «ефект антуражу» був введений Рафаелем Мечуламом [57; 58], оскільки він уточнив той факт, що присутність ефірів жирних кислот гліцерину поряд із 2-арахідоноілгліцерином (2-AG), важливим ендоканабіноїдом, який знижує швидкість гідролізу 2-AG, чим посилює його активність. Пізніше цей термін був використаний вченими [59; 60], щоб підкреслити внесок інших канабіноїдів і неканабіноїдних компонентів у дію препаратів канабісу. Карліні та співавт. [61] надали ранній приклад ефекту антуражу, продемонструвавши, що 2 з 3 екстрактів канабісу, введені різним видам, зокрема людям, викликали ефект у 2–4 рази сильніший, ніж той, який спостерігався після введення чистого ТГК в тих самих дозах, що містилися в екстрактах. Обмеження ефекту антуражу полягає в тому, що на цей час неясно, які сполуки викликають ефект, на які фармакодинамічні ефекти канабісу він впливає і чи можна це використовувати для покращення терапії канабіноїдами. Ітан Руссо запропонував дуже чіткі гіпотези про те, як вибрані терпени сприяють ефекту антуражу канабісу [62], але емпіричне дослідження, необхідне для перевірки цих гіпотез із канабісом, ще триває (понад 10 років). В одному дослідженні Вахтель та його колеги [63] безпосередньо порівнювали пероральний природний канабіс із дронабінолом (пероральний синтетичний ТНС) і виявили, що дронабінол справляє такі самі суб'єктивні ефекти, як «трав'яний» канабіс. Подібним чином три рандомізовані контрольовані випробування значних обсягів не змогли виявити відмінностей у медичних ефектах між синтетичними та рослинними препаратами канабісу порівняно з плацебо [64–66]. Проте використовувати ці висновки для того, щоб відкинути потенціал ефекту антуражу, є передчасним і за загальним визнанням базується на нульовій гіпотезі. Потрібні додаткові контрольовані дослідження в цій сфері.

Накопичення біомедичних відкриттів про ендоканабіїдну систему чітко вказує на те, що вона є важливою метою розробки ліків для різноманітних захворювань. Однак

через справді унікальний і мінливий нормативний простір, у якому зараз «живуть» канабіс і канабіноїди, є кілька важливих міркувань щодо навігації різними шляхами розробки ліків. Розробка ботанічних лікарських засобів обіцяє синергію між різноманітними хімічними характеристиками рослини коноплі, для якої в деяких дослідженнях є кілька прикладів посилення вибраних ефектів. Існує також перевага масштабного природничого експерименту, який триває та потребує збору даних для оцінки впливу вживання канабісу серед мільйонів людей, які використовують його рослинні продукти для лікування різноманітних захворювань. Однак існують значні проблеми у визначенні правильного балансу складових компонентів рослини, щоб створити продукт, з яким можна рухатися вперед у клінічній розробці. Залишається багато компонентів канабісу, поведінкова фармакологія та токсикологія яких погано вивчені. Крім того, з кожним збільшенням кількості «активних» речовин у ліках виклики щодо клінічної оцінки та точності виробництва зростають експоненціально.

Пошук одномолекулярних канабіноїдних препаратів має перевагу над ботанічними препаратами передусім тому, що цей шлях узгоджується з тим, як зараз розробляється більшість інших ліків. Існують чіткі вказівки щодо відкриття ліків, оцінки фармакології та токсикології, контролю якості, а також методів доклінічного та клінічного дослідження. Крім того, розробка синтетичних ліків просто пропонує більше можливостей, отже, існує потенціал для більшої точності, ніж те, що доступно щодо природних фітоканабіноїдів. Однією з проблем розробки одномолекулярних канабіноїдних препаратів є те, що, схоже, зростає думка, хоча й необґрунтована в опублікованих наукових дослідженнях, що «натуральний» канабіс безпечніший і кращий за фармацевтичні препарати. Іншим, певною мірою пов'язаним ускладнюючим фактором у розробці канабіноїдних препаратів є існування та структура законодавчо схваленої медичної, а віднедавна й «рекреаційної» промисловості канабісу. З економічного погляду для підприємств, які можуть продавати продукти канабісу через законодавчо санкціоновані механізми, мало стимулів інвестувати десятки мільйонів доларів у клінічні дослідження, оскільки наразі від них цього не вимагається. Водночас фармацевтичні компанії стикаються з фінансовою невизначеністю щодо того, чи зможе будь-який препарат

(ботанічний або окрема молекула), виведений на ринок за допомогою традиційних методів розробки ліків, конкурувати з існуючою індустрією канабісу. З позиції регулювання розробка традиційних ліків також стикається зі значними проблемами. З огляду на те, що марихуана та багато одномолекулярних канабіноїдів все ще жорстко регулюються в більшості країн, існують значні проблеми з імпортом / експортом продуктів, жорсткі вимоги для проведення досліджень і мало джерел сирих ботанічних або синтетичних матеріалів, які відповідають стандартам якості, необхідним для створення лікарських препаратів [67].

ВИСНОВКИ. Загалом, незважаючи на величезний терапевтичний потенціал канабіноїдних ліків, існує потреба в розробці

чітких, послідовних і цільових препаратів. Незалежно від того, чи є це рослинними чи одномолекулярними речовинами, ці продукти мають пройти встановлені стандарти якості, безпеки й ефективності перед тим, як отримати дозвіл на використання. Наразі державним установам потрібно пом'якшити регуляторні перешкоди, пов'язані з розробкою фармацевтичних препаратів з канабіноїдів, включно з тими, які наразі вимагаються для проведення належної клінічної оцінки як ботанічних, так і одномолекулярних продуктів. Дослідження рослинної сировини канабісу повинно зосереджуватися не лише на певних його частинах, як-от суцвіття чи листя, а збагачуватися новими необхідними сполуками інших частин рослини для створення якісних і ефективних ліків для боротьби з різними патологіями.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Leonti M., Verpoorte R. Traditional Mediterranean and European herbal medicines. *J. Ethnopharmacol.* 2017. № 199. P. 161–167.
2. Zairi A., Nouir S., NM H., Bennani M., Bergaoui I., Miraoui A., et al. Antioxidant, antimicrobial and the phenolic content of infusion, decoction and methanolic extracts of thyme and rosmarinus species. *Curr Pharm Biotech.* 2018. № 19 (7). P. 590–599.
3. Saeidnia S., Gohari A.R., Manayi A. Reverse pharmacognosy and reverse pharmacology; two closely related approaches for drug discovery development. *Curr Pharm Biotech.* 2016. № 17 (11). P. 1016–1022.
4. Choudhary N., Siddiqui M., Bi S., Khatoon S. Variation in preliminary phytochemicals screening of Cannabis sativa L. leaf, stem and root. *Int. J. Pharmacogn.* 2014. № 1. P. 516–519.
5. Bandar H., Hijazi A., Rammal H., Hachem A., Saad Z., Badran B. Techniques for the extraction of bioactive compounds from Lebanese *Urtica Dioica*. *Am. J. Phytomed. Clin. Ther.* 2013. № 1. P. 507–513.
6. Zuardi A.W. History of Cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry.* 2006. № 28. P. 153–157.
7. Українська правда. Життя. Медичний канабіс – легальний. Що зміниться, коли запрацює новий закон? *Українська правда. Життя*. URL: <https://life.pravda.com.ua/health/2023/12/21/258434/> (дата звернення: 25.10.2024).
8. Bonn-Miller M.O., ElSohly M.A., Loflin M.J.E., Chandra S., Vandrey, R. Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2018. № 30 (3). P. 277–284. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474730>.
9. Mechoulam R. Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and Physics of Lipids.* 2000. № 108. P. 1–13.
10. Koltai D. Namdar Cannabis phytomolecule “entourage”: from domestication to medical use. *Trends Plant Sci.* 2020. № 25. P. 976–984. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.04.007>.
11. Abdollahi M., Sefidkon F., Calagari M., Mousavi M., Mahomoodally M.F. Impact of four hemp (*Cannabis sativa* L.) varieties and stage of plant growth on yield and composition of essential oils. *Ind. Crop. Prod.* 2020. № 155. P. 112793. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112793>.
12. Bueno J., Greenbaum E.A. (-)-trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Content of Cannabis sativa Inflorescence from Various Chemotypes. *J. Nat. Prod.* 2021. № 84 (2). P. 531–536. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01034>.
13. Eržen M., Košir I.J., Ocvirk M., Kreft S., Čerenak A. Metabolomic Analysis of Cannabinoid and Essential Oil Profiles in Different Hemp (*Cannabis sativa* L.) Phenotypes. *Plants (Basel)*. 2021. № 10 (5). P. 966. Published 2021 May 12. <https://doi.org/10.3390/plants10050966>.
14. Kornpointner C., Sainz Martinez A., Marinovic S., Haselmair-Gosch C., Jamnik P., Schröder K., Lufke C., Halbwirth H. Chemical composition and antioxidant potential of Cannabis sativa L. *Roots Ind. Crop. Prod.* 2021. № 165. P. 113422. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113422>.
15. Li J., Wang G., Qin Y., Zhang X., Wang H.F., Liu H., et al. Neuroprotective constituents from the aerial parts of Cannabis sativa L. subsp. sativa. *RSC Adv.* 2020. № 10 (53). P. 32043–32049. Published 2020 Aug 28. DOI: 10.1039/d0ra04565a, <https://doi.org/10.1039/d0ra04565a>.

16. Nagy D.U., Cianfaglion K., Maggi F., Sut S., Dall'Acqua S. Chemical Characterization of Leaves, Male and Female Flowers from Spontaneous Cannabis (*Cannabis sativa* L.) Growing in Hungary. *Chemistry & biodiversity*. 2019. № 16 (3). P. e1800562. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800562>.
17. Vergara D., Husche, E.L., Keepers K.G., Givens R.M., Cizek C.G., Torres A., Gaudino R., Kane N.C. Gene copy number is associated with phytochemistry in *Cannabis sativa*. *AoB PLANTS*. 2019. № 11 (6). P. plz074. <https://doi.org/10.1093/aobpla/plz074>.
18. Burch L. Hartung J., Graeff-Hyninger S. Impact of different growing substrates on growth, yield and cannabinoid content of two *Cannabis sativa* L. genotypes in a pot culture. *Horticulturae*. 2020. № 6. P. 62. <https://doi.org/10.3390/horticulturae604006>
19. Saloner A., Bernstein N. Nitrogen supply affects cannabinoid and terpenoid profile in medical cannabis (*Cannabis sativa* L.). *Ind. Crop. Prod.* 2021. № 167. P. 113516. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113516>.
20. Wei X., Zhao X., Long S., Xiao Q., Guo Y., Qiu C., Qiu H., Wang Y. Wavelengths of LED light affect the growth and cannabidiol content in *Cannabis sativa* L. *Ind. Crop. Prod.* 2021. № 165. P. 113433. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113433>.
21. Kovalchuk I., Pellino M., Rigault P., van Velzen R., Ebersbach J., Ashnest J.R., et al. The Genomics of *Cannabis* and Its Close Relatives. *Annual review of plant biology*. 2020. № 71. P. 713–739. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-081519-040203>.
22. Stack G.M., Toth J.A., Carlson C.H., Cala A.R., Rebecca M.I.M., Deanna L.W., et al. Season-long characterization of high-cannabinoid hemp (*Cannabis sativa* L.) reveals variation in cannabinoid accumulation, flowering time, and disease resistance. *GCB Bioenergy*. 2021. № 13. P. 546–561. <https://doi.org/10.1111/gcbb.12793>.
23. Mudge E.M., Brown P.N., Murch S.J. The Terroir of Cannabis: Terpene Metabolomics as a Tool to Understand Cannabis sativa Selections. *Planta medica*. 2019. № 85 (9–10). P. 781–796. <https://doi.org/10.1055/a-0915-2550>.
24. Bernstein N., Gorelick J., Koch S. Interplay between chemistry and morphology in medical cannabis (*Cannabis sativa* L.) *Ind. Crop. Prod.* 2019. № 129. P. 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.11.039>.
25. Gorelick J., Bernstein N. Elicitation: an underutilized tool in the development of medicinal plants as a source of therapeutic secondary metabolites D.L. Sparks (Ed.), *Advances in Agronomy, Academic Press*. 2014. P. 201–230. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800138-7.00005-X>.
26. Gertsch J. The Intricate Influence of the Placebo Effect on Medical Cannabis and Cannabinoids. *Medical cannabis and cannabinoids*. 2018. № 1 (1). P. 60–64. <https://doi.org/10.1159/000489291>.
27. Russo E.B. Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues. *Frontiers in pharmacology*. 2016. № 7. P. 309. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00309>.
28. Stuart G.A., Smith F.P. Chinese materia medica. Part 1. Vegetable kingdom. Shanghai: Presbyterian mission, 1911. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.25114>.
29. Chopra I.C., Chopra R.N. The use of Cannabis drugs in India Bull. *Narc.* 1957. № 9. P. 4–29.
30. Kienzl M., Storr M., Schich, R. Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical and translational gastroenterology*. 2020. № 11 (1). P. e00120. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000120>.
31. Livingston S.J., Quilichini T.D., Booth J.K., Wong D.C.J., Rensing K.H., Laflamme-Yonkman J., et al. Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *The Plant journal: for cell and molecular biology*. 2020. № 101 (1). P. 37–56. <https://doi.org/10.1111/tpj.14516>.
32. Jin D., Dai K., Xie Z., Chen J. Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes. *Scientific reports*. 2020. № 10 (1). P. 3309. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60172-6>.
33. World Health Organization (WHO). Cannabidiol (CBD) critical review report. In: Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting, Geneva, 2018.
34. Schlag A.K., Baldwin D.S., Barnes M., Bazire S., Coathup R., Curran H.V., et al. Medical cannabis in the UK: From principle to practice. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2020. № 34 (9). P. 931–937. <https://doi.org/10.1177/0269881120926677>.
35. Freeman A.M., Petrilli K., Lees R., Hindocha C., Mokrysz C., Curran H.V., et al. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019. № 107. P. 696–712. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.036>.
36. Overview. Cannabis-based medicinal products. Guidance. NICE. Homepage. NICE. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144> (date of access: 25.10.2024).
37. United Nations Office on Drugs and Crime. URL: https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf (date of access: 25.10.2024).
38. Curran H.V., Freeman T.P., Mokrysz C., Lewis D.A., Morgan C.J., Parsons L.H. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature reviews. Neuroscience*. 2016. № 17 (5). P. 293–306. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.2839>.
39. Justinova Z., Goldberg S.R., Heishman S.J., Tanda G. Self-administration of cannabinoids by experimental animals and human marijuana smokers. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2005. № 81 (2). P. 285–299. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.026>.
40. Stewart J.L., McMahon L.R. Rimonabant-induced Delta9-tetrahydrocannabinol withdrawal in rhesus monkeys: discriminative stimulus effects and other withdrawal signs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010. № 334 (1). P. 347–356. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.168435>.
41. Hindocha C., Freeman T.P., Schafer G., Gardener C., Das R.K., Morgan C.J., Curran H.V. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2015. № 25 (3). P. 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.014>.

42. Haney M., Malcolm R.J., Babalonis S., Nuzzo P.A., Cooper Z.D., Bedi G., et al. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2016. № 41 (8). P. 1974–1982. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.367>.
43. Everitt B.J., Robbins T.W. Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual review of psychology*. 2016. № 67. P. 23–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>.
44. Freeman T.P., vanderPol P., Kuijpers W., Wisselink J., Das R.K., Rigter S., et al. Changes in cannabis potency and first-time admissions to drug treatment: a 16-year study in the Netherlands. *Psychological medicine*. 2018. № 48 (14). P. 2346–2352. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003877>.
45. Tham M., Yilmaz O., Alaverdashvili M., Kelly M.E.M., Denovan-Wright E.M., Laprairie R.B. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *British journal of pharmacology*. 2019. № 176 (10). P. 1455–1469. <https://doi.org/10.1111/bph.14440>.
46. Straiker A., Dvorakova M., Zimmowitch A., Mackie K. Cannabidiol inhibits endocannabinoid signaling in autaptic hippocampal neurons. *Mol. Pharmacol.* 2018. № 94. P. 743–748.
47. Pertwee R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br. J. Pharmacol.* 2008. № 153. P. 199–215.
48. Muniyappa R., Sable S., Ouwerkerk R., Mari A., Gharib A.M., Walter M., et al. Metabolic effects of chronic cannabis smoking. *Diabetes care*. 2013. № 36 (8). P. 2415–2422. <https://doi.org/10.2337/dc12-2303>.
49. Murillo-Rodríguez E., Palomero-Rivero M., Millón-Aldaco D., Mechoulam R., Drucker-Colín R. Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats. *Life sciences*. 2011. № 88 (11–12). P. 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.01.013>.
50. Renard J., Loureiro M., Rosen L. G., Zunder J., de Oliveira C., Schmid S., et al. Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2016. № 36 (18). P. 5160–5169. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3387-15.2016>.
51. Argueta D.A., Ventura C.M., Kiven S., Sagi V., Gupta K. A Balanced Approach for Cannabidiol Use in Chronic Pain. *Frontiers in pharmacology*. 2020. № 11. P. 561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00561>.
52. Freeman T.P., Hindocha C., Baio G., Shaban N.D.C., Thomas E.M., Astbury D., et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The lancet. Psychiatry*. 2020. № 7 (10). P. 865–874. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30290-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30290-X).
53. Fattore L., Fratta W. Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2011. № 5. P. 60. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00060>.
54. Vandrey R., Dunn K.E., Fry J.A., Girling E.R. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and alcohol dependence*. 2012. № 120 (1–3). P. 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.07.011>.
55. Pertwee R.G., Howlett A.C., Abood M.E., Alexander S.P., Di Marzo V., Elphick M.R., et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacological reviews*. 2010. № 62 (4). P. 588–631. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003004>.
56. Russo E.B., McPartland J.M. Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*. 2003. № 165 (4). P. 431–434. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1348-z>.
57. Ben-Shabat S., Fride E., Sheskin T., Tamiri T., Rhee M.H., Vogel Z., et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European journal of pharmacology*. 1998. № 353 (1). P. 23–31. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00392-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00392-6).
58. Mechoulam R., Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and physics of lipids*. 2000. № 108 (1–2). P. 1–13. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(00\)00184-5](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(00)00184-5).
59. Fowler C.J. Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents. Non-psychoactive cannabinoids, 'entourage' compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain research reviews*. 2003. № 41 (1). P. 26–43. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00218-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00218-7).
60. Sanchez-Ramos J. The entourage effect of the phytocannabinoids. *Annals of neurology*. 2015. № 77 (6). P. 1083. <https://doi.org/10.1002/ana.24402>.
61. Carlini E.A., Karniol I.G., Renault P.F., Schuster C.R. Effects of marihuana in laboratory animals and in man. *British journal of pharmacology*. 1974. № 50 (2). P. 299–309. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1974.tb08576.x>.
62. Russo E.B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*. 2011. № 163 (7). P. 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>.
63. Wachtel S.R., ElSohly M.A., Ross S.A., Ambre J., de Wit H. Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology*. 2002. № 161 (4). P. 331–339. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1033-2>.
64. Haney M., Gunderson E.W., Rabkin J., Hart C.L., Vosburg S.K., Comer S.D., Foltin R.W. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007. № 45 (5). P. 545–554. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31811ed205>.
65. O'Neil M.E., Nugent S.M., Morasco B.J., Freeman M., Low A., Kondo K., et al. Benefits and Harms of Plant-Based Cannabis for Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2017. № 167 (5). P. 332–340. <https://doi.org/10.7326/M17-0477>.

66. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F., Luftner D., Possinger K., Ernst G., Ruhstaller T., et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the*

American Society of Clinical Oncology. 2006. № 24 (21). P. 3394–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1847>.

67. Bonn-Miller M.O., ElSohly M.A., Loflin M.J.E., Chandra S., Vandrey R. Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2018. № 30 (3). P. 277–284. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474730>.

REFERENCES

1. Leonti, M., & Verpoorte, R. (2017). Traditional Mediterranean and European herbal medicines. *Journal of ethnopharmacology*, 199, 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.052>.

2. Zairi, A., Nouir, S., M Hamdi, N., Bennani, M., Bergaoui, I., Mtraoui, A., Chaouachi, M., & Trabelsi, M. (2018). Antioxidant, Antimicrobial and the Phenolic Content of Infusion, Decoction and Methanolic Extracts of Thyme and Rosmarinus Species. *Current pharmaceutical biotechnology*, 19 (7), 590–599. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180817141512>.

3. Saeidnia, S., Gohari, A. R., & Manayi, A. (2016). Reverse Pharmacognosy and Reverse Pharmacology; Two Closely Related Approaches for Drug Discovery Development. *Current pharmaceutical biotechnology*, 17 (11), 1016–1022. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160709200208>.

4. Choudhary, N., Siddiqui, M., Bi, S., & Khatoon, S. (2014). Variation in preliminary phytochemicals screening of Cannabis sativa L. leaf, stem and root. *Int. J. Pharmacogn*, 1, 516–519.

5. Bandar, H., Hijazi, A., Rammal, H., Hachem, A., Saad, Z., & Badran, B. (2013). Techniques for the extraction of bioactive compounds from Lebanese Urtica Dioica. *Am. J. Phytomed. Clin. Ther*, 1, 507–513.

6. Zuardi, A.W. (2006). History of Cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry* 28, 153–157.

7. Ukrainska pravda. Zhyttia (2023). Medychnyi kanabis – lehalnyi. Shcho zminytsia, koly zapratsiue novyi zakon? [Medical cannabis is legal. What will change when the new law takes effect?]. Retrieved from <https://life.pravda.com.ua/health/2023/12/21/258434/> [in Ukrainian].

8. Bonn-Miller, M.O., ElSohly, M.A., Loflin, M.J.E., Chandra, S., & Vandrey, R. (2018). Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 30 (3), 277–284.

9. Mechoulam R., & Hanus, L. (2000). A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and Physics of Lipids*, 108, 1–13.

10. Koltai, H., & Namdar, D. (2020). Cannabis Phytomolecule 'Entourage': From Domestication to Medical Use. *Trends in plant science*, 25 (10), 976–984. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.04.007>.

11. Abdollahi, M., Sefidkon, F., Calagari, M., Mousavi, A., & Mahomoodally, M. F. (2020). Impact of four hemp (Cannabis sativa L.) varieties and stage of

plant growth on yield and composition of essential oils. *Ind. Crop. Prod.* 155, 112793. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112793>.

12. Bueno, J., & Greenbaum, E.A. (2021). (–)-trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabiphorol Content of Cannabis sativa Inflorescence from Various Chemotypes. *Journal of natural products*, 84 (2), 531–536. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01034>.

13. Eržen, M., Košir, I.J., Ocvirk, M., Kreft, S., & Čerenak, A. (2021). Metabolomic Analysis of Cannabinoid and Essential Oil Profiles in Different Hemp (Cannabis sativa L.) Phenotypes. *Plants (Basel, Switzerland)*, 10 (5), 966. <https://doi.org/10.3390/plants10050966>.

14. Kornpointner, C., Sainz Martinez, A., Marinovic, S., Haselmair-Gosch, C., Jamnik, P., Schröder, K., Lufke, C., Halbwirth, H. (2021). Chemical composition and antioxidant potential of Cannabis sativa L. *Roots Ind. Crop. Prod.*, 165, 113422. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113422>.

15. Li, J., Wang, G., Qin, Y., Zhang, X., Wang, H.F., Liu, H.W., Zhu, L.J., & Yao, X.S. (2020). Neuroprotective constituents from the aerial parts of Cannabis sativa L. subsp. sativa. *RSC advances*, 10 (53), 32043–32049. <https://doi.org/10.1039/d0ra04565a>.

16. Nagy, D.U., Cianfaglione, K., Maggi, F., Sut, S., & Dall'Acqua, S. (2019). Chemical Characterization of Leaves, Male and Female Flowers from Spontaneous Cannabis (Cannabis sativa L.) Growing in Hungary. *Chemistry & biodiversity*, 16 (3), e1800562. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800562>.

17. Vergara, D., Huscher, E.L., Keepers, K.G., Givens, R.M., Cizek, C.G., Torres, A., Gaudino, R., & Kane, N.C. (2019). Gene copy number is associated with phytochemistry in Cannabis sativa. *AoB PLANTS*, 11 (6), plz074. <https://doi.org/10.1093/aobpla/plz074>.

18. Burgel, L. Hartung, J., Graeff-Hünninger, S. (2020). Impact of different growing substrates on growth, yield and cannabinoid content of two Cannabis sativa L. genotypes in a pot culture. *Horticulturae*, 6, 62. <https://doi.org/10.3390/horticulturae604006>.

19. Saloner, A., Bernstein, N. (2021). Nitrogen supply affects cannabinoid and terpenoid profile in medical cannabis (Cannabis sativa L.). *Ind. Crop. Prod.*, 167, 113516. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113516>.

20. Wei, X., Zhao, X., Long, S., Xiao, Q., Guo, Y., Qiu, C., Qiu, H., Wang Y. (2021). Wavelengths of LED light affect the growth and cannabidiol content in Cannabis sativa L. *Ind. Crop. Prod.*, 165, 113433. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113433>.

21. Kovalchuk, I., Pellino, M., Rigault, P., van Velzen, R., Ebersbach, J., Ashnest, J.R., Mau, M., Schranz, M.E.,

- Alcorn, J., Laprairie, R.B., McKay, J.K., Burbridge, C., Schneider, D., Vergara, D., Kane, N.C., & Sharbel, T.F. (2020). The Genomics of *Cannabis* and Its Close Relatives. *Annual review of plant biology*, 71, 713–739. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-081519-040203>.
22. Stack, G.M., Toth, J.A., Carlson, C.H., Cala, A.R., Rebecca, M.I.M., Deanna, L.W., Crawford, J.L., Philippe, G., Rose, J.K.C., Viands, D.R., Smart, C.D., Smart, L.B. (2021). Season-long characterization of high-cannabinoid hemp (*Cannabis sativa* L.) reveals variation in cannabinoid accumulation, flowering time, and disease resistance *GCB Bioenergy*, 13, 546–561. <https://doi.org/10.1111/gcbb.12793>.
23. Mudge, E.M., Brown, P.N., & Murch, S.J. (2019). The Terroir of Cannabis: Terpene Metabolomics as a Tool to Understand Cannabis sativa Selections. *Planta medica*, 85 (9–10), 781–796. <https://doi.org/10.1055/a-0915-2550>.
24. Bernstein, N., Gorelick, J., Koch, S. (2019). Interplay between chemistry and morphology in medical cannabis (*Cannabis sativa* L.) *Ind. Crop. Prod.*, 129, 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.11.039>.
25. Gorelick, J., Bernstein, N. (2014). Elicitation: an underutilized tool in the development of medicinal plants as a source of therapeutic secondary metabolites D.L. Sparks (Ed.), *Advances in Agronomy, Academic Press*, 201–230. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800138-7.00005-X>.
26. Gertsch, J. (2018). The intricate influence of the placebo effect on medical cannabis and cannabinoids *Med. Cannabis Cannabinoids*, 1, 60–64. <https://doi.org/10.1159/000489291>.
27. Russo, E.B. (2016). Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues. *Frontiers in pharmacology*, 7, 309. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00309>.
28. Stuart, G.A., Smith, F.P. (1911). Chinese materia medica. Part 1. Vegetable kingdom. Shanghai: Presbyterian mission. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.25114>.
29. Chopra, I.C., Chopra, R.N. (1957). The use of Cannabis drugs in India *Bull. Narc.*, 9, 4–29.
30. Kienzl, M., Storr, M., & Schicho, R. (2020). Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical and translational gastroenterology*, 11 (1), e00120. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000120>.
31. Livingston, S.J., Quilichini, T.D., Booth, J.K., Wong, D.C.J., Rensing, K.H., Laflamme-Yonkman, J., Castellarin, S.D., Bohlmann, J., Page, J.E., & Samuels, A.L. (2020). Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *The Plant journal: for cell and molecular biology*, 101 (1), 37–56. <https://doi.org/10.1111/tpj.14516>.
32. Jin, D., Dai, K., Xie, Z., & Chen, J. (2020). Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes. *Scientific reports*, 10 (1), 3309. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60172-6>.
33. World Health Organization (WHO) (2018). Cannabidiol (CBD) critical review report. In: Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting, Geneva.
34. Schlag, A.K., Baldwin, D.S., Barnes, M., Bazire, S., Coathup, R., Curran, H.V., McShane, R., Phillips, L.D., Singh, I., & Nutt, D.J. (2020). Medical cannabis in the UK: From principle to practice. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 34 (9), 931–937. <https://doi.org/10.1177/0269881120926677>.
35. Freeman, A.M., Petrilli, K., Lees, R., Hindocha, C., Mokrysz, C., Curran, H.V., Saunders, R., & Freeman, T.P. (2019). How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107, 696–712. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.036>.
36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019). Cannabis-Based Medicinal Products. NICE Guidelines [NG144]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144> (accessed 25.10.2024).
37. United Nations (1971). Convention on Psychotropic Substances. Available at: https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf (accessed 25.10.2024).
38. Curran, H.V., Freeman, T.P., Mokrysz, C., Lewis, D.A., Morgan, C.J., & Parsons, L.H. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature reviews. Neuroscience*, 17 (5), 293–306. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.28>.
39. Justinova, Z., Goldberg, S.R., Heishman, S.J., & Tanda, G. (2005). Self-administration of cannabinoids by experimental animals and human marijuana smokers. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 81 (2), 285–299. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.026>.
40. Stewart, J.L., & McMahon, L.R. (2010). Rimonabant-induced Delta9-tetrahydrocannabinol withdrawal in rhesus monkeys: discriminative stimulus effects and other withdrawal signs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 334 (1), 347–356. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.168435>.
41. Hindocha, C., Freeman, T.P., Schafer, G., Gardener, C., Das, R.K., Morgan, C.J., & Curran, H.V. (2015). Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25 (3), 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.014>.
42. Haney, M., Malcolm, R.J., Babalonis, S., Nuzzo, P.A., Cooper, Z.D., Bedi, G., Gray, K.M., McRae-Clark, A., Lofwall, M.R., Sparenborg, S., & Walsh, S.L. (2016). Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41 (8), 1974–1982. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.367>.
43. Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (2016). Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual review of psychology*, 67, 23–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>.
44. Freeman, T.P., van der Pol, P., Kuijpers, W., Wisselink, J., Das, R.K., Rigter, S., van Laar, M., Griffiths, P., Swift, W., Niesink, R., & Lynskey, M.T. (2018). Changes in cannabis potency and first-time admissions to drug treatment: a 16-year study in the Netherlands. *Psychological medicine*, 48 (14), 2346–2352. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003877>.

45. Tham, M., Yilmaz, O., Alaverdashvili, M., Kelly, M.E.M., Denovan-Wright, E.M., & Laprairie, R.B. (2019). Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *British journal of pharmacology*, 176 (10), 1455–1469. <https://doi.org/10.1111/bph.14440>.
46. Straiker, A., Dvorakova, M., Zimmowitch, A., & Mackie, K. (2018). Cannabidiol Inhibits Endocannabinoid Signaling in Autaptic Hippocampal Neurons. *Molecular pharmacology*, 94 (1), 743–748. <https://doi.org/10.1124/mol.118.111864>.
47. Pertwee, R.G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*, 153 (2), 199–215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>.
48. Muniyappa, R., Sable, S., Ouwerkerk, R., Mari, A., Gharib, A.M., Walter, M., Courville, A., Hall, G., Chen, K.Y., Volkow, N.D., Kunos, G., Huestis, M.A., & Skarulis, M.C. (2013). Metabolic effects of chronic cannabis smoking. *Diabetes care*, 36 (8), 2415–2422. <https://doi.org/10.2337/dc12-2303>.
49. Murillo-Rodríguez, E., Palomero-Rivero, M., Millón-Aldaco, D., Mechoulam, R., & Drucker-Colín, R. (2011). Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats. *Life sciences*, 88 (11–12), 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.01.013>.
50. Renard, J., Loureiro, M., Rosen, L.G., Zunder, J., de Oliveira, C., Schmid, S., Rushlow, W.J., & Laviolette, S.R. (2016). Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 36 (18), 5160–5169. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3387-15.2016>.
51. Argueta, D.A., Ventura, C.M., Kiven, S., Sagi, V., & Gupta, K. (2020). A Balanced Approach for Cannabidiol Use in Chronic Pain. *Frontiers in pharmacology*, 11, 561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00561>.
52. Freeman, T.P., Hindocha, C., Baio, G., Shaban, N.D.C., Thomas, E.M., Astbury, D., Freeman, A.M., Lees, R., Craft, S., Morrison, P.D., Bloomfield, M.A.P., O’Ryan, D., Kinghorn, J., Morgan, C.J.A., Mofeez, A., & Curran, H.V. (2020). Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The lancet. Psychiatry*, 7 (10), 865–874. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30290-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30290-X).
53. Fattore, L., & Fratta, W. (2011). Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 5, 60. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00060>.
54. Vandrey, R., Dunn, K.E., Fry, J.A., & Girling, E.R. (2012). A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and alcohol dependence*, 120 (1–3), 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.07.011>.
55. Pertwee, R.G., Howlett, A.C., Abood, M.E., Alexander, S.P., Di Marzo, V., Elphick, M.R., Greasley, P.J., Hansen, H.S., Kunos, G., Mackie, K., Mechoulam, R., & Ross, R.A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacological reviews*, 62 (4), 588–631. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003004>.
56. Russo, E.B., & McPartland, J.M. (2003). Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*, 165 (4), 431–434. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1348-z>.
57. Ben-Shabat, S., Fride, E., Sheskin, T., Tamiri, T., Rhee, M.H., Vogel, Z., Bisogno, T., De Petrocellis, L., Di Marzo, V., & Mechoulam, R. (1998). An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European journal of pharmacology*, 353 (1), 23–31. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00392-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00392-6).
58. Mechoulam, R., & Hanus, L. (2000). A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and physics of lipids*, 108 (1–2), 1–13. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(00\)00184-5](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(00)00184-5).
59. Fowler, C.J. (2003). Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents. Non-psychoactive cannabinoids, 'entourage' compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain research. Brain research reviews*, 41 (1), 26–43. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00218-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00218-7).
60. Sanchez-Ramos, J. (2015). The entourage effect of the phytocannabinoids. *Annals of neurology*, 77 (6), 1083. <https://doi.org/10.1002/ana.24402>.
61. Carlini, E.A., Karniol, I.G., Renault, P.F., & Schuster, C.R. (1974). Effects of marihuana in laboratory animals and in man. *British journal of pharmacology*, 50 (2), 299–309. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1974.tb08576.x>.
62. Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 163 (7), 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>.
63. Wachtel, S.R., ElSohly, M.A., Ross, S.A., Ambre, J., & de Wit, H. (2002). Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology*, 161 (4), 331–339. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1033-2>.
64. Haney, M., Gunderson, E.W., Rabkin, J., Hart, C.L., Vosburg, S.K., Comer, S.D., & Foltin, R.W. (2007). Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 45 (5), 545–554. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31811ed205>.
65. O’Neil, M.E., Nugent, S.M., Morasco, B.J., Freeman, M., Low, A., Kondo, K., Zakher, B., Elven, C., Motu’apuaka, M., Paynter, R., & Kansagara, D. (2017). Benefits and Harms of Plant-Based Cannabis for Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*, 167 (5), 332–340. <https://doi.org/10.7326/M17-0477>.
66. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., Ko, Y.D., Schnelle, M., Reif, M., & Cerny, T. (2006). Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia

syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24 (21), 3394–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1847>.

67. Bonn-Miller, M.O., ElSohly, M.A., Loflin, M.J.E., Chandra, S., & Vandrey, R. (2018). Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 30 (3), 277–284. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474730>.

Адреса для листування: oksankamp@ukr.net

O. Ye. Oksenyuk¹, O. P. Mialiuk²

¹SE "LUHANSK STATE MEDICAL UNIVERSITY", RIVNE

²MIHE "RIVNE MEDICAL ACADEMY", RIVNE

PROSPECTS OF CREATING MEDICINAL PRODUCTS BASED ON MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF CANNABIS SPECIES

Summary

Introduction. Cannabis has a long history of medicinal use, dating back thousands of years, and has historically been used to treat a variety of ailments. Following the prohibition of cannabis use in the 20th century, Western medical practice shifted from the use of botanical extracts and tinctures to a pharmacopeia that was largely composed of single-molecule therapeutics, and the establishment of strict rules for the testing and approval of new drugs in the highly competitive and lucrative pharmaceutical market.

The aim of the study – to consider and evaluate all possible options for creating medicinal products based on medicinal plant raw materials of the Cannabis species.

Research methods. The study data were obtained through publications from various scientific literature search engines.

Results. Several pharmaceutical companies are working intensively to develop new drugs with isolated natural cannabis products, while others are focusing on studying the effects of crude extracts from cannabis inflorescences, which have recently proven superior to the use of a single molecule in medical treatment. It is vital to distinguish between cannabidiol (CBD) and CBD plus THC (tetrahydrocannabinol) formulations to ensure a clear understanding of the differences between active ingredients and formulations as they relate to specific applications. Scientists emphasize that cannabis is not a single drug, but rather a whole group of drugs, and the focus should be on creating cannabidiol-based drugs. A large body of pharmacological evidence supports the role of THC as the addictive agent in cannabis. THC produces the effects sought by recreational cannabis users. The inclusion of CBD in all forms of legally prescribed medical cannabis provides the basis for molecular mechanistic protection against addiction. Two single-molecule cannabinoid drugs (dronabinol and nabilone) are approved in the US, but no plant-based cannabinoid products. It is a common misconception that there is a difference in the effects of a single phytocannabinoid molecule (e.g., CBD) depending on whether it is synthetic or plant-based. The circumstances in which this may be true for botanical cannabinoid products versus synthetic products are limited to cases where one of the two substances contains impurities that contribute to the overall pharmacological or toxicological effect, or due to the inappropriate labeling of synthetic isomers as exact copies of naturally occurring cannabinoids.

Conclusions. There is a need to develop clear, consistent, and targeted cannabinoid medicines. Whether they are herbal or single-molecule substances, these products must pass established standards of quality, safety, and efficacy before being approved for use.

KEY WORDS: cannabis, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, medicinal products, inflorescences.