

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КАНАБІДІОЛУ: НАЙВАЖЛИВІШІ ЗДОБУТКИ НА ШЛЯХУ ДО НОВОЇ ЕРИ

Шевчук М.М. <https://orcid.org/0000-0001-7852-5980>

Волос Л.І. <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Liliya.volos@gmail.com

Актуальність. Канабідіол (КБД, CBD) міститься в *Cannabis sativa* (конопля звичайна, або посівна), є неспсихоактивною фітохімічною речовиною, яка набула значної популярності за останнє десятиліття. Канабідіол є головним фітоканабіноїдом, його частка в рослинному екстракті може досягати 40 %. Канабідіол не володіє будь-якими психоактивними властивостями, якими володіє тетрагідроканабінол (ТГК, ТНС), що має значну перевагу для клінічного застосування. Вивчення канабідіолу пов'язані з експериментальними та клінічними дослідженнями когнітивних, тривожних та рухових розладів, хронічного болю, але недостатньо високоякісних доказів того, що канабідіол ефективний при цих станах, наприклад, безпечність і точні діапазони доз для кожного розладу.

Ціль: проаналізувати основні досягнення у розвитку експериментального та клінічного використання канабідіолу.

Матеріалитаметоди. Намипроведенийпошукрезультатівнауковихдосліджень,пов'язанихізекспериментальним та клінічним використанням канабідіолу. Дослідження, які включені, були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та інших і стосуються історії дослідження і застосування канабідіолу (як ключові використовувалися слова канабіс, канабідіол, тетрагідроканабінол, ендоканабіноїдна система, канабіноїдні рецептори). Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 158 джерел, з них використано 61, які відповідали критеріям пошуку.

Результати. На підставі аналізу експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що канабідіол володіє різними властивостями, зокрема антиапоптотичними, антиоксидантними, протизапальними, антипсихотичними та нейропротекторними. Крім того, фундаментальні та клінічні дослідження впливу канабідіолу проводилися в контексті багатьох інших станів здоров'я, включаючи його потенційне використання при епілепсії, депресії, нейродистрофічних захворюваннях, шизофренії, соціальній фобії.

Висновки. Таким чином, канабідіол, як неспсихоактивна фітохімічна сполука, може допомогти пацієнтам із низкою клінічних станів. Не зважаючи на досягнення, необхідні подальші дослідження з метою визначення режиму введення та дози, ймовірних побічних ефектів при тривалому застосуванні, зокрема в клінічних умовах.

Ключові слова: *Cannabis sativa*, канабіноїди, 9-тетрагідроканабінол, канабідіол, властивості, ендоканабіноїдна система.

Актуальність. Рослина *Cannabis sativa* (C. sativa, канабіс, коноплі звичайні, марихуана) дуже багата на фітохімічні речовини, містить більш як 560 відомих сполук і в літературі описано понад 120 канабіноїдів, які мають подібну хімічну структуру. Основною психоактивною сполукою в канабісі є Δ -9-тетрагідроканабінол (Δ 9-ТНС, Δ 9-ТГК), відповідальний за основні ефекти, пов'язані з використанням рослини. Серед багатьох канабіноїдів у рослині є сполука канабідіол (CBD, КБД), яка є неспсихоак-

тивною фітохімічною речовиною, не викликає типових суб'єктивних ефектів марихуани [1] і набула значної популярності за останнє десятиліття. Канабідіол є головним фітоканабіноїдом, його частка в рослинному екстракті може досягати 40 %. Канабідіол не володіє будь-якими психоактивними властивостями, якими володіє Δ 9-ТНС.

На сьогоднішній день опубліковано низку наукових статей, які демонструють потенційні терапевтичні ефекти CBD на різних моделях

нервово-психічних розладів на тваринах, а також у клінічних випробуваннях на людях. У 1970-х і 1980-х роках було продемонстровано анксиолітичну (протитривожну) та антипсихотичну дію CBD на тваринах, а згодом і на людях, з досить багатообіцяючими результатами [2]. Окрім тривоги та психозу, проводилися фундаментальні та клінічні дослідження щодо інших терапевтичних можливостей CBD. Крім того, були розроблені та запатентовані синтетичні аналоги CBD із сильним потенціалом для передачі знань у виробничий сектор, щоб запропонувати переваги для пацієнтів із багатьма захворюваннями [3].

Ціль: проаналізувати основні досягнення у розвитку експериментального та клінічного використання канабідіолу. Наукові праці, які включені в даний огляд, були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar для документів, що стосуються історії дослідження і застосування CBD (як ключові слова використовувалися канабіс, канабідіол, тетрагідроканабінол, ендоканабіноїдна система, канабіноїдні рецептори). Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 158 джерел, з них використано 61, які відповідали критеріям пошуку.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Палеоботанічні дослідження підтверджують, що канабіс вже був присутній близько 11 700 років тому в Центральній Азії поблизу Алтайських гір [4]. Південно-Східна Азія також була регіоном для первинного одомашнення конопель [5]. Канабіс постачав волокна для мотузок і сіток, їжі та насіння для масла. Люди випадково натрапили на ейфорійні властивості розігрітого канабісу й легко розпізнали смолу, яку виробляють жіночі рослини конопель. У цьому вірогідному сценарії люди перейшли від звичайного збирання до культивування канабісу, а потім почали відбирати сорти або за волокнами, або за вмістом тетрагідроканабінолу [6]. Приблизно 12 000 років тому, після останнього льодовикового періоду,

насіння конопель з'явилося на різних територіях після міграції кочових народів і комерційного обміну. Ця спільна міграція була прикладом взаємовигідного симбіозу, в якому люди та рослина сприяли поширенню один одного планетою. Глобальне поширення канабісу завершилося, коли рослина досягла Африки і, зрештою, й Америки. Іспанія почала вирощувати коноплі в центральній частині Чилі, в провінції Кільйота поблизу Вальпараїсо, протягом першого десятиліття після колонізації Південної Америки [7]. Відомий французький аптекар і фармацевт Луї Ебер (Louis Hébert) вважається першим колоністом, який вирощував коноплі в 1606 році в Акадії (сьогодні канадська провінція Нова Шотландія).

У деяких географічних регіонах канабіс використовується в рекреаційних цілях, і в той же час у більшості країн він класифікується як наркотик із суворими обмеженнями. Сьогодні легалізація канабісу стрімко зростає, у світі вже понад 200 мільйонів споживачів, і з цієї причини необхідно більше усвідомлювати її потенційні переваги та шкоду. За даними Управління ООН з наркотиків і злочинності (UNODC), *C. sativa* є найпопулярнішим забороненим наркотиком 21 століття. Серед дослідників виникає дилема щодо безпеки канабісу та потенційної терапевтичної ефективності, оскільки більшість системних оглядів щодо вживання канабісу повідомляють про шкідливі наслідки вживання канабісу та демонструють клінічні ознаки гострого вживання канабісу серед дітей та дорослих, які включають тривогу, респіраторний дистрес, сплутаність свідомості та інтоксикацію, психіатричні симптоми та шлунково-кишкові побічні ефекти, особливо серед дорослих. Інші огляди повідомляли про недостатні докази шкоди або про відсутність доказів шкоди, а також заохочували легалізацію канабісу, показуючи його потенційні медичні та терапевтичні ефекти при лікуванні різних медичних розладів, таких як злоякісні пухлини, неврологічні захворювання та інші [8-12].

З канабісу виділено понад 120 канабіноїдів, але двома значущими сполуками є канабідіол (CBD) і тетрагідроканабінол (Δ^9 -THC). Кана-

бідіол був вперше виділений з екстрактів канабісу в 1940 р. Адамсом та ін. [13], а про його структуру було повідомлено аж у 1963 році [14]. Точну хімічну структуру CBD було з'ясовано групою вчених на чолі з професором Рафаелем Мешуламом з Єврейського університету в Єрусалимі в Ізраїлі (Hebrew University of Jerusalem) [15]. У 1964 році та сама група вчених визначила точну структуру та стереохімію психоактивного фітоканабіноїду Δ^9 -THC та інших основних канабіноїдів [16, 17]. Цікавими є історичні факти про дослідження канабісу Рафаелем Мешуламом, який в Болгарії дитиною пережив Голокост, а пізніше емігрував до Ізраїлю, де працював в Інституті Вейцмана (Weizmann Institute). Йому вдалося отримати від поліції 5 кг вилученого канабісу, виділити кілька сполук і визначити одну з них як психоактивну, випробувавши її на мавпах [18]. Рафаель Мешулам охарактеризував цю сполуку, як тетрагідроканабінол Δ^9 -THC (THC), і побачив ефекти на здорових добровольцях. Він спостерігав різні психологічні реакції (сміх, панічні атаки, відкритість до дискусії) відповідно до особистості суб'єктів. Фундаментальне відкриття Р. Мешулама дало поштовх для дослідження нової рецепторної системи, ендоканабіноїдної системи. Через 24 роки після відкриття Δ^9 -THC, 1988 р. W.A. Devane і співавтори описали його клітинну мішень, відому сьогодні як канабіноїдний рецептор 1-го типу (CB1) [19], а 1990 р. L.A. Matsuda та співавтори представили результати про молекулярне клонування цього рецептора [20]. У 1993 р. був ідентифікований канабіноїдний рецептор 2-го типу - CB2 [21, 22].

У нервовій системі переважно зустрічається CB1-рецептор, що знаходиться в корі головного мозку, гіпокампі, базальних гангліях, мозочку, а також у периферичних сенсорних нервах та вегетативній нервовій системі. Також цей рецептор присутній у деяких внутрішніх органах, серці та кровоносних судинах. CB2-рецептори у великій кількості є в органах імунної системи та органах кровотворення. Є свідчення про існування нових канабіноїдних рецепторів [23]. Передбачається, що новий клас канабіноїдних рецепторів може експресуватися в ендотеліальних клітинах та ЦНС. Амінокислотна послі-

довність CB1 та CB2 рецепторів мають близько 44% подібності [24, 25]. Якщо порівнювати тільки трансмембранні ділянки рецепторів, амінокислотна подібність рецепторів становитиме приблизно 68%. Канабіноїди зв'язуються з рецепторами стереоселективно. Розроблено селективні синтетичні канабіноїди, які теоретично можуть виявитися корисними при лікуванні деяких захворювань, зокрема, ожиріння та інших метаболічних порушень [26].

Канабіноїди можуть виявляти такі властивості, як модуляція викиду нейромедіаторів (у тому числі гамма-аміномасляної кислоти, глутамату, серотоніну, дофаміну та ін.), протиепілептична дія, вазодилатація, активація NO-синтази, протизапальна та нейропротективна дія, вплив на регуляцію міграції стовбурових клітин. Винайдені знахідки відкрили нове поле для дослідження фармакологічної активності компонентів канабісу. До 1970-х років було проведено лише кілька фармакологічних досліджень CBD, які прийшли до висновку, що CBD не має активності, подібної до канабісу, на відміну від Δ^9 -THC [16]. Однак ця точка зору почала змінюватися з уявленням про те, що активність різних екстрактів канабісу дуже різна і що цю варіацію не можна пояснити різними рівнями Δ^9 -THC у зразках [27, 28]. Це відкриття призвело до гіпотези про те, що інші канабіноїди загалом і CBD зокрема можуть перешкоджати ефектам Δ^9 -THC. У той період бразильська дослідницька група під керівництвом професора Elisaldo Carlini зробила важливий внесок своїми ранніми дослідженнями впливу CBD, Δ^9 -THC та інших канабіноїдів. У цьому контексті почалося дослідження взаємодії між Δ^9 -THC і CBD. Проведені дослідження показали, що CBD має власні фармакологічні ефекти, які з тих пір почали досліджувати і привели до точки зору, що CBD насправді має широкий спектр дії [29]. Порівнювали зразки природного канабісу та синтетичного екстракту, що містить однакові концентрації Δ^9 -THC, CBN та CBD [30]. Автори виявили, що вплив зразків на досліджуваних тварин не був однакоим, що узгоджується з попередніми доказами того, що вплив рослини був не лише через вміст у ньому Δ^9 -THC

[28, 31]. Пізніші дослідження взаємодії між канабіноїдами показали, що CBD як блокував, так і потенціював ефекти $\Delta 9$ -THC у тестах на тваринах, залежно від співвідношення доз між двома канабіноїдами [32, 33]. Сьогодні є докази того, що фармакокінетичну взаємодію, яка призводить до блокади цитохромів P-450 CBD і пригнічує метаболізм $\Delta 9$ -THC, можна подолати за допомогою фармакодинамічної взаємодії, коли співвідношення CBD/ $\Delta 9$ -THC є високим або введення двох канабіноїдів відбувається одночасно або дуже близько в часі [34]. Вивчаючи взаємодію між CBD і $\Delta 9$ -THC у здорових добровольців, високі пероральні дози $\Delta 9$ -THC провокували тривогу та психотичні симптоми, які послаблювалися, коли CBD вводили разом з $\Delta 9$ -THC [35]. Ці результати підтвердили асоціацію двох канабіноїдів у препараті Sativex® (GW-Pharm, Великобританія), який використовується в усьому світі для лікування болю та спастичності при розсіяному склерозі. Крім того, дослідження сприяли розумінню відмінних ефектів марихуани в різних популяціях, що пояснюється різною концентрацією компонентів рослини. У той же час представлені результати свідчать про те, що CBD може мати анкісіолітичні (проти-тривожні) та антипсихотичні властивості, що дало початок ряду досліджень, які тривають і досі. Згідно з комплексними оглядами, гостре та хронічне введення CBD різними шляхами (перорально, інгаляційно, внутрішньовенно) здоровим добровольцям і пацієнтам з різними клінічними станами не спричинило значних побічних ефектів [36, 37]. Ці результати підтверджують попередні спостереження досліджень на тваринах, згідно з якими CBD є безпечною сполукою для використання людиною в широкому діапазоні доз. Потенційний анкісіолітичний ефект CBD вперше був вивчений на здорових добровольцях за допомогою тесту моделювання публічних виступів. Результати показали, що CBD послаблює тривогу, викликану тестом моделювання публічних виступів [38]. Наступні дослідження CBD у здорових суб'єктів продемонстрували значення дози для анкісіолітичного ефекту, і було встановлено зниження особистої тривожності з дозою

CBD 300 мг, при тому, що дози CBD 100 та 900 мг не призвели до бажаного ефекту у добровольця [39]. Таким чином, результати підкреслюють необхідність встановлення точних діапазонів терапевтичних доз CBD для кожного клінічного стану.

У трьох подвійних сліпих контрольованих клінічних випробуваннях досліджували ефективність і переносимість CBD у пацієнтів із шизофренією, і було встановлено значне зменшення психотичних симптомів [40]. Антипсихотичні ефекти CBD також досліджувалися у пацієнтів з першим епізодом шизофренії, які отримували лікування протягом 14 днів у перекресному плацебо-контрольованому дослідженні [41]. CBD значно зменшив психотичні симптоми через 2 тижні порівняно з вихідним рівнем, хоча відмінності від плацебо не досягли статистичної значущості.

Лікування частих психотичних симптомів у пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) вважається серйозною проблемою для клініцистів. Це викликає особливе занепокоєння, оскільки, по-перше, зменшення доз протипаркінсонічних препаратів або додавання звичайних антипсихотичних засобів погіршує рухову функцію; і, по-друге, атипові нейролептики можуть мати значні побічні ефекти (особливо неврологічні і гематологічні ускладнення) [42]. Таким чином, враховуючи доцільність можливої антипсихотичної дії CBD і відсутність ефективного та безпечного фармацевтичного лікування психозу при ХП, Zuardi AW. et al. (2009) було оцінено ефективність і безпеку цього канабіноїду у пацієнтів із ХП, які мали психотичні симптоми [43]. У відкритому клінічному дослідженні з шістьма амбулаторними пацієнтами з ХП авторами було виявлено значне зменшення як психотичних, так і моторних симптомів хвороби Паркінсона при додаванні CBD (150–600 мг/день) до звичайного лікування без погіршення когнітивних функцій. Ці попередні результати свідчать про те, що CBD може мати потенційний сприятливий вплив на перебіг хвороби.

Дослідження канабіноїдних рецепторів CB1 і CB2 у центральній нервовій системі та подальше виділення ендоканабіноїдів на початку

1990-х років відновили інтерес до дослідження канабіноїдних сполук [29]. Як наслідок, з тих пір спостерігається постійне збільшення кількості досліджень щодо CBD і відкриття нових терапевтичних можливостей препарату. Було припущено та експериментально доведено, що CBD має антиоксидантні та нейропротекторні властивості, оскільки він підвищує рівень нейротрофічного фактора, отриманого з мозку [44, 45]. Крім того, CBD має складний механізм дії, включаючи антиапоптозні та протизапальні властивості [огляд у: 46, 47, 48]. Канабідіол показаний для лікування рідкісних типів епілепсії, пов'язаних із синдромами Драве (дитяча епілептична енцефалопатія спадкового характеру, яка проявляється епілептиформними нападами та призводить до когнітивних порушень) та Леннокса-Гасто (рідкісна і тяжка форма епілепсії, симптоми якої починають проявлятися в ранньому дитинстві), з різними видами судом, затримкою інтелектуального розвитку, порушенням поведінки (гіперактивність, агресія, аутизм) [49] і, в поєднанні з $\Delta 9$ -тетрагідроканабінолом, для терапії спастичності, пов'язаної з розсіяним склерозом [50]. Більше того, було припущено, що канабідіол має потенційну терапевтичну дію при тривожних розладах, депресії, хворобах Альцгеймера, хронічному болю, раку, запальних та автоімунних захворюваннях і діабетичних ускладненнях [47, 51, 52, 53].

Дослідження впливу CBD на хворобу Альцгеймера знаходяться на ранніх стадіях. Однак деякі попередні результати є багатообіцяючими. Дослідження 2021 року в Medical College of Georgia at Augusta University (США) показало, що двотижневий курс високих доз CBD допомагає відновити функцію двох білків, ключових для зменшення накопичення бета-амілоїдних бляшок (CBD підвищує рівні IL-33 і TREM2 (тригерний рецептор, який експресується на мієлоїдних клітинах 2) — у сім і десять разів відповідно), зменшує ознаки хвороби Альцгеймера і покращує когнітивні функції в експериментальній моделі раннього початку сімейної хвороби Альцгеймера. Автори роблять висновок, що TREM2 може не тільки впливати на функції мікроглії при патології амілоїду і тау-протеїну, але також брати участь

у запальних реакціях і метаболізмі, діючи окремо або з іншими молекулами, такими як аполіпопротеїн Е (АПОЕ) [54].

Крім того, дослідження Kim SH зі співавт. (2019) показує, що компоненти канабісу CBD можуть бути корисними для лікування та профілактики хвороби Альцгеймера, оскільки CBD може пригнічувати основні причинні фактори хвороби Альцгеймера. Крім того, було припущено, що використання CBD і THC разом може бути більш корисним, ніж використання CBD або THC окремо [55].

На сьогодні не існує схваленої фармакологічної терапії для лікування розладів, пов'язаних із вживанням канабісу [56]. Ґрунтуючись на результатах досліджень на тваринах, пацієнту з важкою залежністю від канабісу та епізодами синдрому відміни від канабісу було призначено лікування CBD, що дало позитивні результати [57]. Це відкриття було підкреслено в *Nature Medicine* (v. 20, n. 2, pg. 107) як випадок потенційного успіху. Так само відсутність ефективних препаратів для лікування залежності від крек-кокаїну (очищений і перетворений в кристали) є чітким свідченням необхідності подальших досліджень у цій галузі. У спільному дослідженні на тваринах було виявлено, що CBD захищає від судом, спричинених кокаїном, можливо, через активацію шляху mTOR із супутнім зниженням вивільнення глутамату [58].

Окрім того, CBD використовується у великих кількостях для косметики, харчових добавок та олій для шкіри. Олія насіння конопель з високим вмістом омега-кислот 3, 6 і 9 допомагає відновити шкірний бар'єр і утворює ущільнення на шкірі, утримуючи вологу всередині. Проте переважна більшість цих ефектів була задокументована або *in vitro*, або під час клінічних випробувань, але деяких із сумнівними результатами.

Заключення

У 1999 році Рафаель Мешулам був обраний президентом Міжнародного товариства дослідження канабіноїдів (International Cannabinoid Research Society). З метою обговорення наявних доказів щодо CBD та його корисності і безпе-

ки для терапевтичного використання при нейропсихіатричних та інших розладах у всьому світі відбулися громадські слухання та звіти на різних форумах і в наукових публікаціях. Професор Рафаель Мешулам, відповідальний за виділення та синтез основних канабіноїдів (включаючи Δ^9 -THC у 1964 році та CBD у 1963 році) [59], а також за відкриття ендоканабіноїдної системи (рецептор CB1 у 1989 році та анандамід у 1992), разом з групою дослідників розпочав розробку синтетичних фторованих аналогів CBD [60, 61]. Зокрема, канабіноїд HV-211, синтезований під керівництвом Р. Мешулама, має глутаміноблокаторні властивості, характерні для препаратів конопель, але при цьому не має психотропної дії. Ці сполуки мають потужний потенціал для передачі знань у виробничий сектор, що могло б уможливити комерціалізацію продуктів на основі CBD і запропонувати можливість отримання переваг для пацієнтів, які страждають від багатьох захворювань.

Таким чином, наступила нова ера – від клінічних випробувань CBD та його аналогів до молекулярно-таргетної терапії. Законодавчі норми, що стосуються досліджень людини та медичного використання CBD, у багатьох країнах розвинулась за останні 3 роки. Правовий статус в Україні: CBD є на 100% легальною речовиною, оскільки, як речовина, він виключений з переліку наркотичних та психотропних речовин (Постанова КМУ від 06.05.2000 № 770, Постанова КМУ від 07 квітня 2021 року № 324).

Правовий статус в інших країнах. Кожна країна має свої власні закони, які постійно змінюються щодо використання та синтезу канабідіолу, кожна країна сама визначає рівень легальності продуктів, синтезованих з канабісу. У США законний статус застосування CBD олії у всіх 50 штатах, в Канаді медичне використання CBD дозволено за призначенням лікаря. Продукти, що містять CBD, доступні за рецептом і продаються в Бразилії, це продукти GW pharmaceutical (Sativex® і Epidiolox®). У Європі закони щодо марихуани та конопель відрізняються залежно від країни. Відповідно до законодавства ЄС, продукти CBD не можуть містити більш ніж 0,2 % тетрагідроканабіноїду. І це правило застосовується до всіх

країн Європейського Союзу. Наразі Sativex® та Epidiolox® є препаратами на основі канабісу, що містять CBD, які можна призначати пацієнтам. Epidiolox (cannabidiol) рекомендований як препарат допоміжної терапії в комбінації з clobazam для усунення нападів, пов'язаних з синдромом Леннокса-Гасто або синдромом Драве, у пацієнтів віком від 2 років. Sativex (nabiximols) рекомендований для терапії м'язової спастичності у пацієнтів із розсіяним склерозом. [Європейський центр моніторингу наркотиків і наркоманії (2017), Законодавство щодо канабісу в Європі: огляд, Офіс публікацій Європейського Союзу, Люксембург].

Висновок

Таким чином, експериментальне та клінічне використання CBD сполуки, яка не викликає типових суб'єктивних ефектів марихуани, індукованих тетрагідроканабінолом (Δ^9 -THC), чітко продемонструвало анксиолітичні, протиепілептичні та антипсихотичні властивості, серед інших ефектів [Zuardi AW., 2008]. Починаючи з 1970-х років, було опубліковано низку наукових статей, які демонструють потенційні терапевтичні ефекти CBD на різних моделях нервово-психічних розладів на тваринах, а також деякі клінічні випробування. З'явилися останні дослідження щодо нових ефектів CBD та його синтетичних аналогів, а також щодо розуміння механізмів дії цих сполук, а також кращого розуміння ендоканабіноїдної системи. Проте з'явилися нові питання щодо властивостей CBD та його синтетичних аналогів, які зараз досліджуються, наприклад, безпечність і точні діапазони доз для кожного розладу. Таким чином, більш контрольовані клінічні випробування з різними та більшими нейропсихіатричними популяціями мають дати важливі відповіді в найближчому майбутньому та підтримати перенесення результатів досліджень у клінічні умови.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Carlini EA. Research with marijuana in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010. DOI: 10.1590/S1516-44462010000500002.
2. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008. DOI: 10.1590/S1516-44462008000300015
3. Mechoulam R, Zuardi AW, Kapczinski FP, Hallak JEC, Guimaraes FS, Crippa JAS, et al. Fluorinated CBD Compounds, Compositions and Uses Thereof. Pub. No.: WO/2014/ 108899. International Application No.: PCT/IL2014/050023. Patent (2014).
4. Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8342-8351. Epub 2018 Nov. DOI: 10.1002/jcp.27725.
5. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* 2018 Dec. DOI: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
6. Clarke RC, Merlin MD. Cannabis. Evolution and Ethnobotany. 2013, Berkeley, CA University of California Press [Crossref], [Google Scholar].
7. Quilodrán Jiménez H Cádiz Quillotano. Una Herencia Española en Desuso. *El Boletín Histórico.* Año III No 11 May 2020. Available at: [http://www.boletinhistoricoshgchile.com/Boletin/Boletin11/5%20Cañamo%20quillotano%20\(Hugo%20Quilodrán\).pdf](http://www.boletinhistoricoshgchile.com/Boletin/Boletin11/5%20Cañamo%20quillotano%20(Hugo%20Quilodrán).pdf) [Google Scholar]
8. Colizzi M, Ruggeri M, Bhattacharyya S. Unraveling the Intoxicating and Therapeutic Effects of Cannabis Ingredients on Psychosis and Cognition. *Front Psychol.* 2020 May. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00833.
9. Zhang MW, Ho RC. The Cannabis Dilemma: A Review of Its Associated Risks and Clinical Efficacy. *J Addict.* 2015; 2015:707596. Epub 2015 Oct. DOI: 10.1155/2015/707596.
10. Drugs OO. Crime. In *World Drug Report 2014*; United Nations Development Programm: New York, NY, USA, 2014. [Google Scholar]
11. Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, Clemons M, Kanji S, Hutton B. Benefits, and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Syst Rev.* 2019 Dec. DOI: 10.1186/s13643-019-1243-x. Memedovich KA, Dowsett LE, Spackman E, Noseworthy T, Clement F. The adverse health effects and harms related to marijuana use: an overview review. *CMAJ Open.* 2018 Aug 16. DOI: 10.9778/cmajo.20180023.
12. Adams R, Hunt M, Clark JH. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *J Am Chem Soc.* 1940. DOI: 10.1021/ja01858a058
13. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem.* 2015 Apr . DOI: 10.1016/j.bmc.2015.01.059.
14. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish–I: structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963. DOI: 10.1016/0040-4020(63)85022-X
15. Mechoulam R, Shani A, Edery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science.* 1970. DOI: 10.1126/science.169.3945.611
16. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006 Jan. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706406.
17. The Scientist March 18, 2020. Spain Fundación Canna (video of interview of Mechoulam) Available at: <http://mechoulamthescientist.com> [Google Scholar]
18. Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination, and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988 Nov.
19. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990 Aug. DOI: 10.1038/346561a0.

20. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*. 2001 Feb. DOI: 10.1192/bjp.178.2.107.
21. Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*. 2005 Jan-Feb. DOI: 10.1093/alcalc/agh110.
22. Begg M, Pacher P, Bátkai S, Osei-Hyiaman D, Offertáler L, Mo FM, Liu J, Kunos G. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther*. 2005 May. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.11.005.
23. Latek D, Kolinski M, Ghoshdastider U, Debinski A, Bombolewski R, Plazinska A, Jozwiak K, Filipek S. Modeling of ligand binding to G protein coupled receptors: cannabinoid CB1, CB2 and adrenergic β 2 AR. *J Mol Model*. 2011 Sep. DOI: 10.1007/s00894-011-0986-7.
24. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993 Sep. DOI: 10.1038/365061a0.
25. Kyrou I, Valsamakis G, Tsigos C. The endocannabinoid system as a target for the treatment of visceral obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov. DOI: 10.1196/annals.1367.024.
26. Carlini EA, Santos M, Claussen U, Bieniek D, Korte F. Structure activity relationship of four tetrahydrocannabinols and the pharmacological activity of five semi-purified extracts of *Cannabis sativa*. *Psychopharmacologia*. 1970. DOI: 10.1007/BF00402387
27. Karniol IG, Carlini EA. The content of (-) 9 -trans-tetrahydrocannabinol (9-thc) does not explain all biological activity of some Brazilian marihuana samples. *J Pharm Pharmacol*. 1972. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1972.tb08897.x
28. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008. DOI: 10.1590/S1516-44462008000300015
29. Takahashi RN, Zuardi AW, Karniol IG. Composição química e importância dos diversos constituintes na atividade farmacológica de amostras de *Cannabis sativa* Brasileiras. *Rev Bras Pesqui Med Biol*. 1970.
30. Karniol IG, Carlini EA. Pharmacological interaction between cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia*. 1973 Oct 23. DOI: 10.1007/BF00428793.
31. Zuardi AW, Karniol IG. Effects on variable-interval performance in rats of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, separately and in combination. *Braz J Med Biol Res*. 1983. PubMed Abstract
32. Zuardi AW, Teixeira NA, Karniol IC. Pharmacological interaction of the effects of delta 9-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on serum corticosterone levels in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1984. PubMed Abstract
33. Zuardi AW, Hallak JEC, Crippa JA. Interaction between cannabidiol (CBD) and Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): influence of administration interval and dose ratio between the cannabinoids. *Psychopharmacology*. 2012. DOI: 10.1007/s00213-011-2495-x
34. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology*. 1982. DOI: 10.1007/BF00432554
35. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Curr Drug Saf*. 2011. DOI: 10.2174/157488611798280924
36. Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017. DOI: 10.1089/can.2016.0034
37. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol*. 1993. DOI: 10.1177/026988119300700112
38. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, et al. Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. *Front Pharmacol*. 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00259

39. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012. DOI: 10.1038/tp.2012.15
40. Leweke FM, Kranaster L, Pahlisch F, Klosterkötter F, Hellmich M, Piomelli D. The efficacy of cannabidiol in the treatment of schizophrenia - a translational approach. *Schizophr Bull*. 2011.
41. Thanvi BR, Lo TC, Harsh DP. Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2005. DOI: 10.1136/pgmj.2004.032029
42. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009. DOI: 10.1177/0269881108096519
43. Valvassori SS, Elias G, de Souza B, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, et al. Effects of cannabidiol on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychopharmacol*. 2011. DOI: 10.1177/0269881109106925
44. Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF, Luft T, Abelaira HM, Fries GR, et al. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. *Acta Neuropsychiatr*. 2011. DOI: 10.1111/j.1601-5215.2011.00579.x
45. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR. International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol. Rev*. 2010. DOI: 10.1124/pr.110.003004.
46. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G. Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol. Ther*. 2017. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041.
47. Pacher P, Kogan NM, Mechoulam R. Beyond THC and endocannabinoids. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2020. DOI: 10.1146/annurevpharmtox-010818-021441.
48. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ. The cannabinoids international expert's panel; collaborators. *Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment*. *Epileptic. Disord*. 2020. DOI: 10.1684/epd.2020.1141.
49. Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S. Italian consensus group on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol*. 2020. DOI: 10.1111/ene.14110.
50. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2019. DOI: 10.1111/bcp.14038.
51. Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S. From Cannabis sativa to cannabidiol: promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. *Front. Pharmacol*. 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00124.
52. Pauli CS, Conroy M, Vanden Heuvel BD, Park SH. Cannabidiol drugs clinical trial outcomes and adverse effects. *Front. Pharmacol*. 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.0006.
53. Khodadadi H, Salles ÉL, Jarrahi A, Costigliola V, Khan MB, Yu JC, Morgan JC, Hess DC, Vaibhav K, Dhandapani KM, Baban B. Cannabidiol Ameliorates Cognitive Function via Regulation of IL-33 and TREM2 Upregulation in a Murine Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021. DOI: 10.3233/JAD-210026.
54. Kim SH, Yang JW, Kim KH, Kim JU, Yook TH. A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease - Focusing on CBD, THC. *J Pharmacopuncture*. 2019 Dec. DOI: 10.3831/KPI.2019.22.030.
55. Crippa JA, Derenusson GN, Chagas MH, Atakan Z, Martín-Santos R, Zuardi AW. Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduct J*. 2012. DOI: 10.1186/1477-7517-9-7.
56. Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RH, Bergamaschi M, Chagas MH. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther*. 2013. DOI: 10.1111/jcpt.12018

57. Gobira PH, Vilela LR, Gonçalves BD, Santos RP, de Oliveira AC, Vieira LB. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, inhibits cocaine-induced seizures in mice: Possible role of the mTOR pathway and reduction in glutamate release. *Neurotoxicology*. 2015. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.08.007
58. Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish *J Am Chem Soc*. 1965 Jul. DOI: 10.1021/ja01092a065.
59. Breuer A, Haj CG, Fogaça MV, Gomes FV, Silva NR, Pedrazzi JF, Del Bel EA, Hallak JC, Crippa JA, Zuardi AW, Mechoulam R, Guimarães FS. Fluorinated Cannabidiol Derivatives: Enhancement of Activity in Mice Models Predictive of Anxiolytic, Antidepressant and Antipsychotic Effects. *PLoS One*. 2016 Jul. DOI: 10.1371/journal.pone.0158779.
60. Silva NR, Gomes FV, Fonseca MD, Mechoulam R, Breuer A, Cunha TM, Guimarães FS. Antinociceptive effects of HUF-101, a fluorinated cannabidiol derivative. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Oct. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.012.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABIDIOL: THE MOST IMPORTANT ACHIEVEMENTS ON THE WAY TO A NEW ERA

Shevchuk M.M., Volos L.I.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Liliya.volos@gmail.com

Background. Cannabidiol (CBD), found in *Cannabis sativa* (hemp), is a non-psychoactive phytochemical substance that has gained considerable popularity over the past decade. Cannabidiol is the main phytocannabinoid, its share in the plant extract can reach 40%. Cannabidiol does not have any of the psychoactive properties that tetrahydrocannabinol (THC) and has a significant advantage for clinical use. Studies of cannabidiol involve studies of cognitive, anxiety and movement disorders, and chronic pain, but there is a lack of high-quality evidence that cannabidiol is effective for these conditions, such as safety and precise dose ranges for each disorder.

Aim: to analyze the main achievements in the development of experimental and clinical use of cannabidiol.

Materials and methods. We conducted a search for scientific studies related to the therapeutic use of cannabidiol. The included studies were selected based on a search of the online databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar for documents related to the history of research and use of cannabidiol (cannabis, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, endocannabinoid system, cannabinoid receptors were used as keywords). The search was carried out by two independent authors and 158 sources were selected for analysis, of which 61 were used that met the search criteria.

Results. Based on the analysis of experimental and clinical studies, it was established that cannabidiol has various properties, including antiapoptotic, antioxidant, anti-inflammatory, antipsychotic and neuroprotective. In addition, basic and clinical studies of the effects of cannabidiol have been conducted in the context of many other health conditions, including its potential use in epilepsy, depression, neurodegenerative diseases, schizophrenia, and social phobia.

Conclusion. Therefore, cannabidiol is a non-psychoactive phytochemical compound that can help patients with a different clinical condition. Despite the achievements, further studies are needed to determine the administration regimen and dose, likely side effects with long-term use, particularly in clinical settings.

Key words: *Cannabis sativa*, cannabinoids, 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, properties, endocannabinoid system.