

А. В. Зайченко, Т. Б. Равшанов

## МОРФОСТРУКТУРА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СУППОЗИТОРИЕВ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА С ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛОМ И МЕЛОКСИКАМОМ

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ректальные суппозитории, индол-3-карбинол, морфоструктура.

Доброкачественную гиперплазию предстательной железы у крыс, которая была вызвана хроническим поступлением сульпирида, корректировали с помощью новой композиции (ректальные суппозитории), в состав которой входили индол-3-карбинол и мелоксикам. Выявлено существенное уменьшение патологических изменений в морфологическом строении железы: уменьшение количества и размеров эпителиальных сосочков, восстановление упорядоченного однорядного расположения эпителиальных клеток в эпителиальной выстилке простатических железок и выводных протоках, отсутствие воспалительных процессов в строме. Выраженное простатопротекторное действие суппозитория с индол-3-карбинолом и мелоксикамом в определенной степени преобладает над таковым у референс-препарата с маслом семян тыквы.

G. V. Zaychenko, T. B. Ravshanov

## MORPHOSTRUCTURE OF THE PROSTATE GLAND OF RATS IN THE USE OF SUPPOSITORIES OF THE COMBINED COMPOSITION WITH INDOLE-3-CARBINOL AND MELOXICAM.

**Keywords:** benign prostate hyperplasia, rectal suppositories, indole-3-carbinol, morphostructure.

The prostate morphostructure in rats with benign prostatic hyperplasia studied for carry out comparison of the prostate-protective effect of drugs. Benign prostate hyperplasia made by chronic sulphiride administration. Animals administrated the new composition – combined rectal suppositories, which include indole-3-carbinol and meloxicam, and reference drug - suppositories with pumpkin seeds oil, for pathology correction. In the morphological structure of the gland found significant reduction of pathological changes – epithelial papillae reduction by number and size, order restoration in single-line arrangement of epithelial cells in the epithelial lining of prostatic glands and ductus, and absence of inflammatory processes in stroma. The composition's prostate-protective effect was more significant than such effect of the reference drug.



DOI:10.33617/2522-9680-2019-1-44  
УДК 615.038

## СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ КОНОПЕЛЬ У МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

- <sup>1,2</sup> Н. В. Шолойко, к. фарм. н., доц. каф. орг. економ. фармац.
- <sup>2</sup> В. І. Попов, магістр каф. орг. економ. фармац.
- <sup>1</sup> Т. І. Лисенко, експерт Департам. фармаконагляду
- <sup>1</sup> Державний експертний центр МОЗ України, м. Київ
- <sup>2</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Продукти, одержані при переробці конопель, знаходять широке використання у різних галузях промисловості: легка, текстильна, паперова, харчова, будівельна, вугільна, нафтопереробна та інші. До 1990 року більше ніж на 10 % сільськогосподарських земель вирощувались технічні коноплі для виробництва канатів, парусини та конопляної олії і вони вважались високорентабельною сільськогосподарською культурою. У період «перебудови» ця рослина на території нашої країни потрапила в немилість разом з виноградниками, що привело практично до повного її знищення. Варто зазначити, що на той час це був загальносвітовий «тренд» боротьби з коноплями як наркотичною рослиною, яка містить канабіноїди.

На сьогодні ця заборонена колись рослина переживає відродження передусім як лікарська рослина з широким спектром застосування при різних захворюваннях у дорослій та дитячій медичній практиці.

Дитячий церебральний параліч, енцефалопатія, епілепсія, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, фантомні болі, посттравматичний синдром, онкологічні захворювання,

СНІД – ось далеко не повний перелік важких недуг, для лікування яких або полегшення страждання хворих у світовій медичній практиці застосовують лікарські засоби (ЛЗ) на основі канабісу. Високий рівень медичної допомоги збільшив кількість старіючого населення, в результаті чого значно розширився спектр захворювань, які потребують надання медичної допомоги паліативним хворим похилого віку. Велика кількість військового та цивільного населення України, яке постраждало в результаті війни на сході нашої країни, теж збільшує кількість паліативних хворих.

У світовій медичній практиці за останні роки збільшилась зацікавленість до ЛЗ на основі канабісу, які були забуті з 1941 року. За період з 1975 по 2017 роки було проведено майже 450 клінічних досліджень із застосування медичного канабісу та лікарських засобів на його основі. На це вказує зростання кількості клінічних досліджень з використання таких ЛЗ (з 441 досліджень майже 50 % (203) проведені в останні 10 років). Вивчення міжнародного досвіду забезпечення хворих широким спектром ЛЗ на основі канабісу є актуальним для України.

**Метою роботи** було вивчення світового досвіду обігу та застосування ЛЗ на основі канабісу та напрямків застосування їх у сучасній медичній практиці в Україні.

## Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були зарубіжні та вітчизняні джерела літератури щодо застосування ЛЗ на основі канабісу у комплексній та монотерапії лікування різних захворювань. Державні реєстри ЛЗ України, США, Канади, Ізраїлю та ЄС. У ході дослідження використовувались системний, статистичний та порівняльний аналізи, а також узагальнення інформації.

## Результати дослідження та їх обговорення

Незважаючи на зростання уваги до медичного канабісу в останні роки, варто пам'ятати, що канабіс використовується в медицині не одне тисячоліття.

Канабіс відомий з часів античності і росте майже в усіх частинах світу, головним чином, як джерело волокна для виробництва текстильних виробів та мотузок [1]. У більшості регіонів виробництва волокна рослина не використовувалася як лікарський засіб. Географічні і кліматичні чинники змінюють вміст активних речовин у коноплях, і тільки в деяких регіонах вміст психоактивних речовин був помітно достатньо, щоб помітити потенціал рослини в медичному застосуванні. Це відкриття сталося в гімалайському регіоні Центральної Азії і поступово поширилося звідти до Індії, Малої Азії, Північної Африки і через пустелю – до Африки на південь від Сахари і на решту частин Африканського континенту [2, 3, 4].

В Індії рослина використовувалася в медичному і немедичному застосуванні [5]. Канабіс також був частиною терапевтичного «армаментаріуму» – традиційної індійської медицини, і багато його застосувань були аналогічні тим, які в даний час використовує медицина. Серед його переваг були седативні, розслаблювальні, анксиолітичні і протисудомні дії, все це також зробило його корисним при лікуванні алкогольної та опіатної абстиненції – анальгезії, стимуляції апетиту, антипіретичного і антибактеріального ефектів, усунення діарей та використання з протирвотним ефектом [6].

**Коноплі посівні (*Cannabis sativa* L.)** культивуються людиною для отримання текстильних волокон і харчової олії. Встановлено, що насіння і олія, яка з нього отримується, не містять токсичних сполук і наркотичних речовин. На даний час коноплю обробляють в Індії, Китаї, Японії, у країнах середньої і північної Європи і Америки, а також в деяких регіонах Росії. Психоактивна дія смолистої речовини, яка виділяється, здебільшого, суцвіттями конопель, пов'язана з присутністю в них канабіноїдів, тому існує можливість використовувати компоненти канабісу (психоактивні речовини) як сировину для одержання знеболювальних і седативних засобів [1].

**Канабіс (*Cannabis*)** включає такі основні види: **коноплі корисні (*Cannabis sativa*)**, **коноплі індійські (*Cannabis indica*)**, **коноплі бур'янисті (*Cannabis***

***ruderalis*)** та ін. У 1842 г. було описано анальгетичний, протисудомний, спазмолітичний, протиблювотний та снодійний ефекти. Описано понад 400 органічних сполук рослини *Cannabis sativa*. Кілька десятків речовин були вперше виявлені саме в *Cannabis sativa*, тому вони отримали назву «канабіноїди». Ендоканабіноїдна система – це універсальна ліпідна сигнальна система, яка виконує ряд важливих регуляторних функцій, наприклад, відновлення після стресу. Тимчасова активація необхідна для відновлення гомеостазу організму до початкового стану, що дозволяє людині розслабитися. Спостерігається зменшення болю і тривоги, модулювання температури тіла, утворення гормонів, тонуусу гладких м'язів, вплив на відпочинок (забезпечення інгібування моторної поведінки і заспокоєння), вплив на спогади (забезпечення усунення неприємних спогадів), захист як на клітинному, так і емоційному рівні, регуляція вживання їжі (модуляція ефектів, які індукують апетит і підсилюють задоволення від їжі) та ін. [4].

Канабіс походить з Центральної Азії, можливо, гімалайських передгір'їв. Зазначається, що немає слідів його присутності у Західній півкулі до XVI століття.  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол є психоактивним компонентом канабісу, а  $\Delta^8$ -тетрагідроканабінол більш термічно стійкий компонент. Зазначається, що канабідіол має антибактеріальну, антипсихотичну і антидепресивну дію [7].

Ідентифікація канабіноїдів довгий час була нелегким завданням у зв'язку зі складністю технології одержання чистої речовини. У середньому рослина містить такі психоактивні речовини: 2-4 % тетрагідроканабінолу, 0,3 % – канабінолу, 0,05 % – інших похідних канабінолової кислоти. Психоактивну дію канабіноїдів пов'язують із взаємодією з канабіноїдними рецепторами, відкритими у 1988 р в США. Канабіноїдні рецептори поділяються на дві групи: CB1 і CB2. Зазначено, що існує велика кількість робіт, яка описує ефективність канабіноїдів в терапії хронічного невропатичного болю. Застосування в онкологічних пацієнтів з хронічним болем допомагає знизити біль при одночасному зменшенні дозування опіоїдних анальгетиків. Також канабіс використовується як протиблювотний засіб для онкологічних хворих [2].

Рівень клінічно підтверджених доказів ефективності ЛЗ на основі канабіноїдів було наведено у «Всесвітній доповіді про наркотики, 2017 рік», підготовленій Управлінням Організації Об'єднаних Націй з наркотиків і злочинності (табл.) (переклад українською мовою авторів) [3].

Згідно цього звіту ООН у 2017 році в багатьох країнах світу розроблені законодавчі акти, які дозволяють використання канабіноїдних ЛЗ. У Звіті визначено щонайменше 36 країн, в яких дозволено використання медичного канабісу та ЛЗ з канабіноїдами: Австралія, Канада, Чилі, Колумбія, Хорватія, Чехія, Німеччина, Італія, Македонія, Мальта, Нідерланди, Філіппіни, Польща, Португалія, Пуерто-Ріко, Словенія, Індія, Іспанія, Туреччина, США,

Терапевтичні ефекти канабісу та канабіноїдів [3]

Докази	Переконливі / вагомі докази	Помірні докази	Обмежені докази	Докази відсутні або недостатні, щоб обґрунтувати або спростувати
1	2	3	4	5
Ефективності канабісу або канабіноїдів	Лікування хронічного болю у дорослих (канабіс). Застосування як протиблювотних препаратів для лікування нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією (пероральні канабіноїди). Зменшення симптомів спастичності (за повідомленням пацієнта) при розсіяному склерозі (пероральні канабіноїди).	Поліпшення сну за короткостроковими підсумками лікування осіб, які страждають порушеннями сну, пов'язаними з синдромом обструктивного апное уві сні, фіброміалгією, хронічним болем і розсіяним склерозом (канабіноїди, в основному набіксимолс).	Підвищення апетиту і зменшення втрати ваги, пов'язаної з ВІЛ/СНІДом. Зменшення симптомів спастичності (за оцінкою лікаря) при розсіяному склерозі (канабіс і пероральні канабіноїди). Зменшення симптомів синдрому Туретта (капсули з ТГК) Зниження симптомів тривожності (за результатами тесту з виступом перед публікою) у осіб, які страждають соціальними тривожними розладами (канабідіол). Зниження симптомів при посттравматичному стресовому розладі (набілон; єдине невелике випробування середньої якості). Існують обмежені докази статистичного зв'язку між прийомом канабіноїдів і поліпшеними наслідками (тобто смертність, інвалідність) після черепномозкової травми або внутрішньочерепного крововиливу (канабіноїди)	Онкологічне захворювання, включаючи гліому (канабіноїди). Синдром анорексії та кахексії у онкологічних хворих і нервово-психічна анорексія (канабіноїди). Симптоми синдрому подразненого кишечника (дронабінол). Епілепсія (канабіноїди). Спастичність у пацієнтів, які страждають на параліч в результаті пошкодження спинного мозку (канабіноїди). Симптоми, пов'язані з бічним аміотрофічним склерозом (канабіноїди). Хорея і деякі нейропсихічні симптоми, пов'язані з хворобою Хантінгтона (пероральні канабіноїди). Симптоми рухової системи, пов'язані з хворобою Паркінсона або леводопа-індукованою дискінезією (канабіноїди). Дистонія (набілон і дронабінол). Досягнення стриманості щодо вживання речовин, що викликають звикання (канабіноїди). Показники стану психічного здоров'я у осіб, які страждають на шизофренію або шизофреноформний психоз (канабіноїди).
Відсутності ефективності канабісу або канабіноїдів			Зменшення симптомів, пов'язаних з деменцією (канабіноїди). Зниження внутрішньоочного тиску, пов'язаного з глаукомою (канабіноїди). Ослаблення симптомів депресії у осіб, які страждають хронічним болем або розсіяним склерозом.	

Великобританія, Аргентина, Австрія, Данія, Фінляндія, Франція, Греція, Ізраїль, Нова Зеландія, Панама, Румунія, Швеція, Венесуела, Швейцарія, ЮАР, Уругвай [3].

Усі ЛЗ на основі канабісу, як і інші ліки, підлягають реєстрації на території країни у відповідності до правової бази щодо розробки, доклінічних та клінічних досліджень для лікарських засобів та містити клінічно підтверджені показання, обґрунтовані дози та способи застосування [3].

Станом на листопад 2017 року у США 29 штатів та Вашингтон, округ Колумбія, прийняли закони про легалізацію застосування медичної маріхуани. За винятком трьох лікарських засобів, затверджених Управлінням по контролю над продуктами та ліками Сполучених Штатів (FDA), канабіс та його складові не можуть бути призначеними або законним шляхом випуску за межі, затверджені федеральною програмою досліджень (рис.).

FDA на даний момент було затверджено три препарати, засновані на молекулярній структурі канабіноїдів: дронабінол (синтетичний 9-тетрагідроканабінол) у формі капсул для перорального прийому, його рідкої лікарської форми та набілон (синтетичний аналог тетрагідроканабінолу для перорального прийому). Окрім того, кільком

канабіноїдним лікарським засобам – Сативексу (складається з тетрагідроканабінолу і канабідіолу), Епідіолексу (каннабідіолове масло) та ще одного розчину канабідіолу для перорального прийому, FDA надала статус швидкого розгляду з метою сприяння їх розробці та забезпеченню більш оперативного розгляду для їх відповідних терапевтичних показань. Відповідно до інформації Національної академії природних, технічних і медичних наук Сполучених Штатів, у Каліфорнії клінічні та доклінічні випробування канабіноїдів почалися в 2000 році і з того часу було проведено 13 із 21 затверджених досліджень [3, 8].

Також існує Європейська асоціація технічної пеньки (пенька – оброблена сировина конопель для плетіння канатів і та ін.) (EINA), яка була заснована у 2000 році з метою переробки пеньки в Євросоюзі. Повідомляється, що асоціація в 2002 році запропонувала провести реформу Європейського союзу для підтримки коноплярства [9].

З лікувальною метою канабіс переважно використовується для полегшення симптомів депресії, тривоги та стресу, оскільки 72 % щоденних споживачів канабісу повідомляють про його використання для розслаблення або зняття напруженості [6].



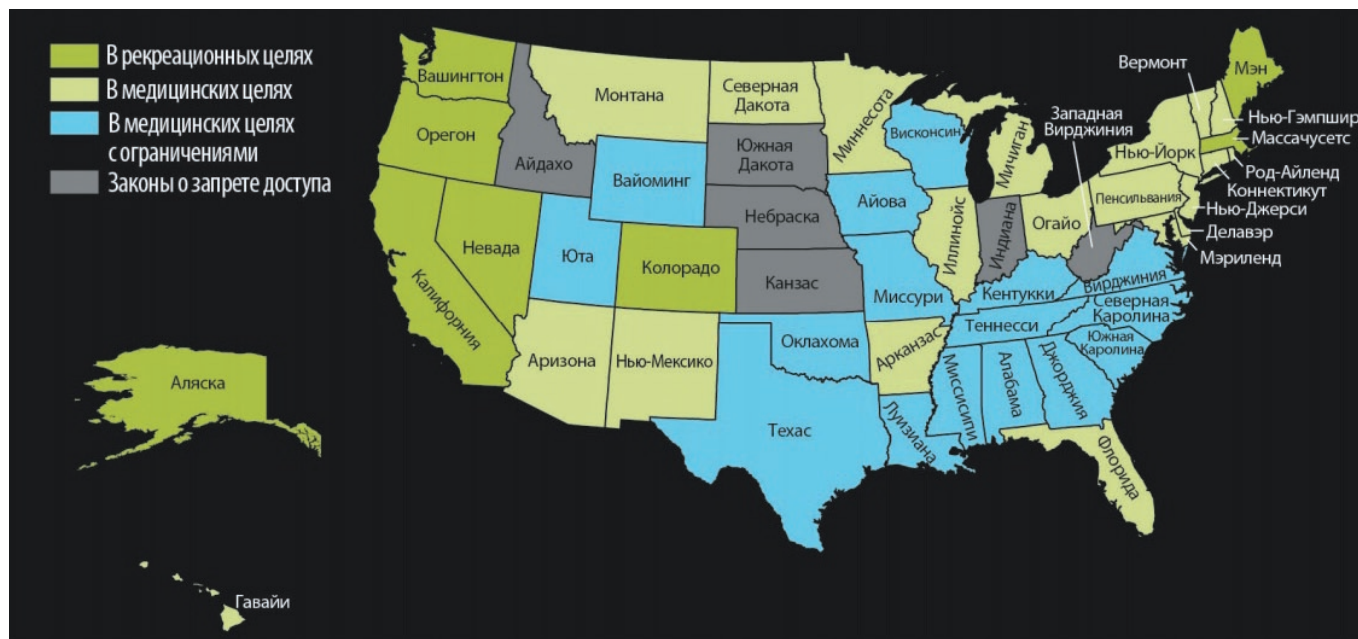


Рис. Юрисдикції в Сполучених Штатах, в яких дозволено споживання канабісу в рекреаційних і медичних цілях, і юрисдикції, в яких доступ до канабісу заборонений (мовою оригінальної версії) [3]

Побічні реакції від застосування природних та синтетичних канабіноїдів, за матеріалами досліджень, істотно відрізняються за критерієм користь/ризик та вказують на більшу безпеку ЛЗ рослинного походження на відміну від синтетичних. Споживання синтетичних канабіноїдів пов'язане з великим числом більш важких побічних реакцій, таких, як вплив на легені, похмільний синдром, підвищений рівень тривоги та параної, симптоми інтоксикації включають тахікардію, психоз, хвилювання, тривогу, погіршення дихання, епілептичні напади, появу «зомбі-синдрому» та ін. Все частіше визнається шкода для здоров'я від вживання синтетичних канабіноїдів, яка пов'язана з інтоксикацією, при надходженні пацієнтів до відділень невідкладної допомоги.

Перші повідомлення про появу синтетичних агоністів канабіноїдних рецепторів, реалізованих під назвою «спайс» і «K2», як нових психоактивних речовин, з'явилися в 2004 році. До синтетичних канабіноїдів належать різні продукти, які за хімічною структурою відрізняються від тетрагідроканабінолу. Зі збільшенням чисельності населення світу зростає чисельність споживачів канабісу (на 28 % з 1998 року). У 2015 році чисельність споживачів канабісу становила 183 мільйона чоловік (діапазон: 128-238 мільйонів чоловік). Культивування рослин канабісу в період 2010-2015 роки здійснювалося на території 135 країн (92 % населення світу), однак, оцінка масштабу культивування та виробництва канабісу та тенденцій у цій галузі ускладнюється через відсутність систематичних кількісних даних. Найчастіше країнами походження смоли канабісу називаються Марокко, Афганістан, Ліван, Індія та Пакистан. У значних об'ємах марихуана виготовляється в Сполучених штатах Америки (в

основному для внутрішнього споживання, а не на експорт); серед країн Південної Америки, Карибського басейну та Центральної Америки найчастіше країнами походження марихуани є Колумбія, Парагвай, Ямайка. В Африці найчастіше країнами походження називають Нігерію, Мозамбік, Гану та Свaziленд, також повідомлялося про ряд інших країн; в Азії найчастіше країною походження вказується Афганістан, за яким йдуть Киргизстан, М'янма, Лаоська народно-демократична республіка, Ліван, Індія і Непал; в Європі – Нідерланди та Албанія. Найбільші показники площ посівів канабісу, ліквідованих в період 2010-2015 років, проведені у Мексиці, Марокко та Нігерії. За кількістю вилучених місць культивування канабісу перші місця зайняли Сполучені Штати Америки, Україна, Нідерланди та Російська Федерація [3].

Встановлено, що регулярне і тривале використання канабісу пов'язане з морфологічними і функціональними змінами мозку, когнітивними порушеннями, підвищеним ризиком несприятливих наслідків для психічного здоров'я. Виділено вплив на гіпокамп. Канабіноїдні рецептори типу 1 (cannabinoid type 1 receptor) рясно розповсюджені у головному мозку, де у високій щільності містяться в гіпокампі. Довгостроковий вплив важких речовин на основі конопель викликав зниження об'єму гіпокампа та щільності сірої речовини у порівнянні з контролем, де не використовували канабіс. Повідомляється також про зміни форми гіпокампу внаслідок систематичного застосування канабісу. Нейробіологічні, когнітивні та психологічні розлади, пов'язані з застосуванням канабіноїдів, переважно стосуються D9-тетрагідроканабінолу (D9-tetrahydrocannabinol). У дослідженнях

на тваринах доведено, що тетрагідроканабінол накопичується у нейронах, внаслідок тривалого впливу призводить до нейротоксичних змін у мікроструктурі гіпокампа. В залежності від дози тетрагідроканабінол після введення людям викликає тимчасове підвищення тривоги, погіршує здатність до пізнання, індукує ряд позитивних та негативних психотичних симптомів, включаючи параною, схильність до помилкових суджень, концептуальної дезорганізації та ін. Однак, інша речовина, що має назву канабідіол (cannabidiol (CBD)), має нейропротекторну, анксиолітичну дію, в тому числі антипсихотичні властивості [10].

Також канабіс, який містить психоактивну речовину тетрагідроканабінол, класифікується як галюциноген. Більшість повідомлень про випадки галюцинацій після інтенсивного застосування канабісу, включають людей з перебігаючим психозом або сімейною історією психозів, у тому числі описуються галюциногенopodobні ефекти канабісу та компонентів конопель серед здорових учасників без сімейної історії психозу [5]. Встановлено, що особи з антисоціальною поведінкою наражаються на підвищений ризик використання конопель, генетична схильність до вживання яких може становити 9,1 %. Варто зазначити, що антисоціальна поведінка характеризується безвідповідальною, імпульсивною, агресивною, недоброчесною поведінкою і становить великий тягар для постраждалих індивідів та їх сімей, а також суспільства в цілому [11]. Дослідники відзначають зв'язок між патологічним використанням конопель та суїцидальною поведінкою/думками. За допомогою проведених досліджень встановлено, що серед країн з високим рівнем доходу потенційним фактором ризику самогубства є використання різних речовин. Самогубство є значною проблемою, оскільки посідає 15 місце серед провідних причин смерті у світі. Більше 800 000 осіб вмирають від самогубства кожен рік. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) бажає зменшити рівень самогубств на 10 % у різних країнах. Суїцидальні ідеї та поведінка (suicidal ideation and behaviour (SIB)) – це повний спектр суїцидальних явищ, у тому числі суїцидальні ідеї, нефатальна суїцидальна поведінка і самогубство. Встановлено, що ці стани асоціюються з психопатологією, головним чином – депресивними розладами, біполярними розладами настрою, розладами особистості та психотичними хворобами. З біологічної точки зору використання різних субстанцій може викликати гостру інтоксикацію, що збільшує імпульсивність або погіршує судження та здатність до вирішення проблем, що представляє схильність до суїцидальних настроїв та вчинків. Встановлено зв'язок між частотою застосування канабісу та мандраксу протягом останнього місяця та більш високим ризиком самогубства серед чоловіків віком від 15 до 18 років [12].

Канабіс знижує короткочасну пам'ять, ускладнює процес навчання, підвищує ризик дорожньо-транспортних

пригод, нещасних випадків, викликає залежне від дози збільшення частоти серцевих скорочень за рахунок збільшення концентрації тетрагідроканабінолу, спостерігається підвищена частота виникнення хронічного бронхіту. У проведеному дослідженні, де взяли участь 3882 пацієнтів з інфарктом міокарда, встановлено, що ризик серцевого нападу протягом першої години після вживання канабісу підвищується в чотири рази. Серед 1913 пацієнтів показано дозозалежний ефект між вживанням канабісу і смертністю протягом 3,8 річного періоду. Використання канабісу пов'язане з підвищеним ризиком виникнення шизофренії. Зазначено, що вживання канабісу корелює з більш раннім початком стійких психозів. Остаточний причинно-наслідковий зв'язок не було встановлено. В одному з досліджень було встановлено, що постійне використання марихуани було вірогідною причиною зниження IQ серед споживачів канабісу, де ефекти були більш вираженими при збільшенні експозиції. Повідомляється про структурні зміни в гіпокампі, префронтальній корі головного мозку і мозочку серед хронічних споживачів марихуани [13]. Дослідники також відзначають, що розлади при використанні канабісу, в основному, спостерігалися серед дорослих (18 років та старші) без освіти, або з незакінченою середньою освітою, людей, що працюють неповний робочий день внаслідок інвалідності, хто має розлади на фоні вживання тютюну, алкоголю, кокаїну, опіоїдів, а також дорослих, які пережили важкі депресивні синдроми [14].

**Переваги застосування.** Екстракти конопель в багатьох країнах не схвалені для лікування дітей. Проте, проведено відкрите неконтрольоване ретроспективне дослідження щодо застосування дронабінолу з метою лікування рефрактерної спастичності для педіатричної популяції. У дослідженні взяли участь 16 дітей, підлітків та молодих людей, які мають складні неврологічні захворювання зі спастичністю (віком від 1,3 до 26,6 років, середній вік – 12,7 років). Оцінку результатів досліджень пацієнтів, які отримували дронабінол (краплі 2,5 % олійного розчину тетрагідроканабінолу), проводили з 01.12.2010 по 30.04.2015, термін тривалості лікування становив 181 день (діапазон 23-1429 днів). Дозування для одержання терапевтичного ефекту коливалось від 0,08 до 1,0 мг/кг на день із середнім значенням 0,33 мг/кг на день у пацієнтів з документально підтвердженим терапевтичним ефектом. Терапевтичний ефект спостерігався, головним чином, внаслідок зникнення або помітного поліпшення важкої, стійкої до лікування спастичності (n = 12). У 2 хворих не виявлено терапевтичного ефекту. Побічні ефекти були рідкісними, виявлялися блюванням та стурбованістю [15].

Анальгезія є одним з фармакологічних ефектів канабіноїдів, тому для терапії хронічного болю може використовуватися канабіс та його очищені активні речовини, зокрема (-) транс- $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол (дронабінол).

Варто зазначити, що існує потреба в лікуванні центрального невропатичного болю, викликаного аутоімунними порушеннями, оскільки для пацієнтів цієї групи під час перорального лікування за допомогою трициклічних антидепресантів, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, опіоїдів та ін. спостерігається недостатній рівень зниження болю або значні побічні ефекти. Зазначається, що дронабінол має клінічно важливий знеболювальний ефект з доброю переносимістю, але медичне застосування канабісу продовжує обговорюватися [16, 17].

Дронабінол демонструє антипроліферативний та проапоптичний ефект в окремі когорти пацієнтів з лейкемією. Раніше також повідомлялося, що канабіноїди демонструють протипухлинні властивості, проте використання та вивчення таких агентів дуже обмежені в багатьох країнах. Залишається незрозумілим механізм дії протиракової ефективності тетрагідроканабінолу. Однак, також існують дані, що агоністи канабіноїдів можуть сприяти пухлиногенезу [18].

На думку міжнародних експертів, на сьогодні зростає попит на продукцію коноплярства, на це вказує зростання світових цін на коноплю майже у два рази у порівнянні з бавовною, зростає попит і на тканини з коноплі. Як наслідок, у багатьох країнах світу збільшується кількість сільськогосподарських площ під коноплі: у Китаї до 2020 року планується збільшення площ до 667 тис. га, що дозволить забезпечити роботою 3 млн селян; у Канаді зростання посівних площ під коноплями з 2008 по 2010 рік збільшилось у три рази. [19].

Канабіс в Україні. Канабіс був визнаний забороненою речовиною в 1961 році, коли була підписана міжнародна Єдина конвенція ООН «Про наркотичні засоби», яка відносила канабіс до групи найважчих наркотиків. Уряди багатьох держав заборонили вирощування конопель, їх замінили на бавовну, джут та синтетичні матеріали. Одна з найстаріших сільськогосподарських науково-дослідних установ України, яка була заснована ще у 1931 році у місті Глухові (Сумська область), Всесоюзний науково-дослідний інститут конопель працювала над створенням сортів конопель, які не містять наркотичних речовин. Колектив інституту під керівництвом професора Сенченко Г.І. створив понад 10 сортів генетично-модифікованих безнаркотичних високоволокнистих конопель з вмістом ТГК не більше ніж 0,1%, що не мали аналогів у світі, вони першими довели, що вміст ТГК контролюється одним геном. Цей науковий заклад продовжив свою роботу вже як Інститут луб'яних культур Національної академії аграрних наук України (в 2012-2016 рр.), на сьогодні це Дослідницька станція луб'яних культур Інституту сільського господарства Північного Сходу Української Академії аграрних наук, і вже у 2009 році було створено сорти конопель, які абсолютно не містять наркотичних речовин. Ця подія стала підставою для спрощення умов культивування цієї технічної культури: у серпні 2012 року Кабінетом Міністрів

України внесені зміни до низки постанов, які скасували обов'язковість охорони суб'єктами господарювання полів та інших об'єктів, де зберігаються і переробляються коноплі. І як наслідок, наступного року квота на вирощування конопель була збільшена на 808 % у порівнянні з попередніми роками.

Як бачимо, вирощування технічних конопель зазнало великих зрушень, чого не можна сказати про вирощування, дослідження та використання цієї рослини у медичних цілях: воно не врегульоване до сьогоднішнього дня. У Верховній Раді (ВР) з червня 2016 року перебуває схвалений профільним комітетом законопроект № 4533 від 27.04.2016. Він покликаний пом'якшити ставлення до потенційних дослідників медичних конопель в Україні, спростити процедури її ввезення, вивезення, транзиту, ліцензування, виробництва лікарських засобів на їх основі. Серед його співавторів депутати ВР – экс-міністр охорони здоров'я лікар-анестезіолог Олег Мусій та лікар-онколог з Кіровоградщини Костянтин Яриніч. Зокрема, цим законопроектом розширюються можливості для культивування рослин, які містять наркотичні засоби та психотропні речовини, а саме запропоновано:

- дозволити культивувати рослини з будь-яким вмістом наркотичного засобу або психотропної речовини для наукових цілей;
- дозволити культивувати рослини з будь-яким вмістом наркотичного засобу або психотропної речовини для розроблення, виробництва, виготовлення наркотичних засобів і психотропних речовин для медичних цілей [20; 21].

Але цей законопроект знаходиться ще досі на розгляді.

## Висновки

1. У ході аналізу доступних джерел літератури встановлено, що на сьогодні медична та фармацевтична спільнота активно працює над розробкою та впровадженням у медичну практику ЛЗ на основі канабіноїдів та медичної марихуани. Активно ведеться розробка нових ЛЗ на основі діючих речовин, які містять коноплі для впровадження у дитячу медичну практику.

2. Усі дослідники вказують на важкість побічних реакцій від застосування канабіноїдів, але віддають перевагу користі застосування над ризиками виникнення побічних реакцій. FDA повідомила про перспективність застосування канабіноїдних ЛЗ та надала статус швидкого розгляду з метою сприяння їх розробці. Застосування канабіноїдів потребує подальших клінічних досліджень, оскільки психоактивні речовини мають різні позитивні та негативні фармакологічні властивості.

3. У багатьох країнах світу розроблені законодавчі акти, які дозволяють використання канабіноїдних ЛЗ.



4. В Україні активно розвивається селекція щодо виведення нових сортів конопель для промислових цілей без вмісту канабісу, але відсутні дослідження з використання цієї рослини у медичних цілях через заборону згідно чинного законодавства. Удосконалення

вітчизняної законодавчої та нормативно-правової бази дозволить вітчизняним ученим активно долучитися до світових досліджень для розробки та впровадження у медичну практику ЛЗ на основі конопель в Україні.

## Литература

1. Биохимическая характеристика семян конопли (*Cannabis sativa* L.) из различных регионов России / Т.В. Шеленга, С.В. Григорьев, В.С. Батурич, Ю.В. Сарана // Докл. Рос. акад. сельскохоз. наук. – 2010. – № 4. – С. 22-23.
2. Петров С. Ю. Применение каннабиноидов в медицине и офтальмологии / С.Ю. Петров, С.В. Вострухин, Д.М. Сафонова // Нац. Журн. глаукома. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 95-100.
3. Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности, Всемирный доклад о наркотиках, 2017 год (ISBN: 978-92-1-148291-1, eISBN: 978-92-1-060623-3, издание Организации Объединенных Наций, в продаже под № R.17.XI.6). Режим доступа: [https://www.unodc.org/doc/wdr2017/WDR2017\\_Booklet3\\_Russian.pdf](https://www.unodc.org/doc/wdr2017/WDR2017_Booklet3_Russian.pdf) (дата обращения: 31.01.2019).
4. Каджарян В. Г. Эндогенная каннабиноидная система: роль в развитии эндокринной патологии / В.Г. Каджарян, А.О. Соловьев, П.П. Бидзия // Запорож. мед. журн. – 2013. – № 2 (77). – С. 62-66.
5. Barrett F.S. "Hallucinations" following acute cannabis dosing: a case report and comparison to other hallucinogenic drugs / Barrett F.S. [et al.] *Cannabis Cannabinoid Res.* – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 85-93.
6. Cuttler C. A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect / C. Cuttler, A. Spradlin, R.J. McLaughlin // *J. Affect. Disord.* – 2018. – Vol. 235. – P. 198-205.
7. Piomelli D. The Cannabis sativa versus Cannabis indica debate: an interview with Ethan Russo, MD / D. Piomelli, E.B. Russo // *Cannabis Cannabinoid Res.* – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 44-46.
8. Sideris A. New York physicians' perspectives and knowledge of the State Medical Marijuana Program / Sideris A. [et al.] // *Cannabis Cannabinoid Res.* – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 74-84.
9. Европейская ассоциация технической пеньки (ЕИНА). Режим доступа: <http://www.rushemp.org/ru/glossary/evropeyskaya-assotsiatsiya-tehnicheskoy-penki-eiha> (дата обращения: 31.01.2019).
10. Beale C. Prolonged cannabidiol treatment effects on hippocampal subfield volumes in current cannabis users / Beale C. [et al.] *Cannabis Cannabinoid Res.* – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 94-107.
11. Tielbeek J.J. Genetic correlation of antisocial behaviour with alcohol, nicotine, and cannabis use / Tielbeek J.J. [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – Vol. 187. – P. 296-299.
12. Breet E. Substance use and suicidal ideation and behaviour in low- and middle-income countries: a systematic review / E. Breet, D. Goldstone, J. Bantjes // *BMC Public Health.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 549.
13. Does stronger cannabis cause more health problems? / *Vindenes V. [et al.] // Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2016. – Vol. 136, № 20. – P. 1736-1738.
14. Compton W.M. Use of Marijuana for Medical Purposes Among Adults in the United States. / Compton W.M. [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, № 2. – P. 209-211.
15. Kuhlen M. Effective treatment of spasticity using dronabinol in pediatric palliative care / Kuhlen M. [et al.] // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2016. – Vol. 20, № 6. – P. 898-903.
16. Schmirigk S. Dronabinol is a safe long-term treatment option for neuropathic pain patients / Schmirigk S. [et al.] // *Eur. Neurol.* – 2017. – Vol. 78, № 5-6. – P. 320-329.
17. Parikh N. Bioavailability study of dronabinol oral solution versus dronabinol capsules in healthy volunteers / Parikh N. [et al.] // *Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 155-162.
18. Kampa-Schittenhelm K. M. Dronabinol has preferential antileukemic activity in acute lymphoblastic and myeloid leukemia with lymphoid differentiation patterns / Kampa-Schittenhelm K.M. [et al.] // *BMC Cancer.* – 2016. – Vol. 16. – P. 25.
19. Возрождение коноплеводства в России. Режим доступа: <http://www.rushemp.org/ru/article/vozhrozhdenie-konoplevodstva-rossii>. (Дата обращения: 31.01.2019).
20. В Україні почнуть вирощувати марихуану: що відомо. Режим доступу: <https://www.obozrevatel.com/ukr/economics/v-ukraini-pochnut-viroshchuvati-marihuanu-scho-vidomo.htm>. (Дата звернення: 31.01.2019).
21. Проект Закону про внесення змін до Закону України "Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори" (щодо порядку обігу підконтрольних речовин). Режим доступу: [http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_1?pf3511=58893](http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=58893). (Дата звернення: 31.01.2019); Конопля в Росії – історическа справка. Режим доступу: <http://www.rushemp.org/ru/article/konoplya-rossii-istoricheskaya-spravka>. (Дата обращения: 31.01.2019).

Надійшла до редакції 30.01.2019

УДК 615.038

DOI:10.33617/2522-9680-2019-1-44

Н. В. Шолойко, В. І. Попов, Т. І. Лисенко

### СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ КОНОПЕЛЬ У МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Ключові слова:** канабіноїди, фармакологічні властивості, побічні реакції, каннабидіол, тетрагідроканнабінол, медицина, нормативно-правова база.

Конопля використовується в промисловості та медицині. Існує більше 400 органічних з'єднань рослини *Cannabis sativa*. Останнім часом науковці почали більше цікавитися її лікувальними властивостями (седативний, протисудомний, знеболювальний ефекти і та ін.). Активно ведеться розробка нових ЛЗ на основі діючих речовин, що містять конопля, для впровадження у дитячу медичну практику. Однак, існують також повідомлення про побічні реакції (негатив-

ний вплив на легені, суїцидальна поведінка, симптоми інтоксикації, погіршення дихання, епілептичні напади та ін.). Це викликає широкі дискусії серед різних країн щодо медичного застосування конопель. Важливого значення набуває аналіз користі/ризиків щодо застосування канабіноїдів та проведення їх подальших об'єктивних досліджень.

Н. В. Шолойко, В. И. Попов, Т. И. Лысенко

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОНОПЛИ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Ключевые слова:** каннабиноиды, фармакологические свойства, побочные реакции, каннабидиол, тетрагидроканнабинол, медицина, нормативно-правовая база.

Конопля використовується в промисловості і медицині. Спостережено більше 400 органічних сполучень рослини *Cannabis sativa*. В останнє час учені стали більше цікавитися її лікувальними властивостями (седативний, протисудорожний, обезболиваючий ефекти і др.). Активно ведеться розробка нових ЛС на основі діючих речовин, які містить конопля, з метою впровадження в дитячу медичну практику. Важливе значення набуває аналіз користі/ризика внаслідок застосування каннабіноїдів і проведення їх подальших об'єктивних досліджень. Во багатьох державах світу існує законодавча база, що дозволяє проводити дослідження і розробку лікарських засобів з каннабісу, а також застосовувати в медичних цілях. В Україні ведеться селекція по виведенню технічних сортів конопли, не містять наркотичних речовин, але для досліджень лікарських властивостей конопли і створення на їх основі лікарських засобів необхідні зміни в законодавчій базі.

N. V. Sholoyko, V. I. Popov, T. I. Lysenko

## CURRENT STATE AND PROSPECTS FOR THE USE OF CANNABIS IN MEDICINE AND PHARMACY (LITERATURE REVIEW)

**Keywords:** cannabinoids, pharmacological properties, adverse reactions, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, medicine, regulatory base.

Cannabis is used in industry and medicine. There are over 400 organic compounds in *Cannabis sativa* plant. Recently, scientists have become more interested in its healing properties (sedative, anticonvulsant, analgesic effects etc.). New drugs on the basis of active substances, which contain cannabis, are actively developed for the implementation in children's medical practice. However, there are also reports about adverse reactions (negative effects on the lungs, suicidal behavior, symptoms of intoxication, worsening of breathing, epileptic seizures, etc.). This causes widespread debate in various countries on the use of cannabis. The analysis of the benefits/risks due to the use of cannabinoids and their further objective researches are important.



DOI:10.33617/2522-9680-2019-1-51  
УДК: 582.711.31:547.973:615.07

## РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ЯКІСНОГО АНАЛІЗУ СМОРОДИНИ ЧОРНОЇ ПЛОДІВ ДЛЯ ВКЛЮЧЕННЯ У НАЦІОНАЛЬНУ МОНОГРАФІЮ ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

- <sup>1</sup> В. Ю. Кузнєцова, к. фарм. н., доц. каф. хімії природ. спол.
- <sup>2</sup> А. Г. Котов, д. фарм. н., ст. наук. співроб., нач. від. ДФУ
- <sup>1</sup> В. С. Кисличенко, д. фарм. н., проф., зав. каф. хімії природ. спол.
- <sup>2</sup> Е. Е. Котова, к. фарм. н., ст. наук. співроб., зав. сектора «Експериментальна підтримка розробки монографій на ЛРС»
- <sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків
- <sup>2</sup> Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

**Актуальність.** Смородина чорна (*Ribes nigrum* L., родини *Grossulariaceae*) зростає як у дикому вигляді, так і є родоначальником більше 200 сортів. У державному реєстрі сортів рослин, придатних для поширення в Україні у 2018 році зареєстровано 30 сортів смородини чорної [2].

Аналіз літературних джерел свідчить про присутність декількох класів біологічно активних речовин (БАР) у смородини чорної плодах, а саме, полісахаридів (0,43-2,50 %), органічних кислот (2,0-4,5 %) та фенольних сполук, представлених переважно антоціановими глікозидами. Багатий хімічний склад плодів смородини чорної обумовлює різноманітну фармакологічну дію. В офіційній медицині плоди смородини чорної використовують як полівітамінний засіб, а також для підвищення опірності організму, посилення його компенсаторних механізмів, для підвищення апетиту [7].

У попередній роботі [6] було проведено порівняльний аналіз параметрів стандартизації смородин чорної плодів, визначені підходи до розробки національних монографій

та були визначені шляхи стандартизації даної сировини, а саме: ідентифікація А (макроскопічні ознаки), ідентифікація В (мікроскопічні ознаки), ідентифікація С (метод ТШХ, антоціани), втрата в масі при висушуванні, загальна зольність, кількісне визначення (антоціани та/або таніни).

**Мета даної роботи** – розробка методики ідентифікації антоціанів у смородини чорної плодах методом ТШХ, який є доступним, достовірним та нетривалим у часі.

### Матеріали та методи дослідження

Для дослідження були використані 10 зразків висушених плодів смородини чорної (RS 830-837, RS 895, 896) та 7 зразків свіжих плодів смородини чорної (RS 838-841, RS 897-899), заготовлених у 2016-2017 роках у різних регіонах України (Харківська, Київська, Сумська, Черкаська, Полтавська області). Усі зразки заготовляли у липні під час повного досягання плодів смородини чорної.

Розробка методики ідентифікації складалася з наступних етапів: вибір основної групи БАР, які є специфічними