



International Science Group

ISG-KONF.COM

XXI

**INTERNATIONAL SCIENTIFIC
AND PRACTICAL CONFERENCE
"ACTUAL PRIORITIES OF MODERN SCIENCE,
EDUCATION AND PRACTICE"**

**Paris, France
May 31 - 03 June, 2022**

ISBN 979-8-88680-831-5

DOI 10.46299/ISG.2022.1.21

32. Tortorici M.A., Kochanek P.M., Poloyac S.M. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Critical Care Medicine*, 2007. v. 35(9). P. 2196–2204. doi: 10.1097/01.CCM.0000281517.97507.6E.
33. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies/ van den Broek M.P, Groenendaal F., Egberts A.C., Rademaker C.M. *Clinical Pharmacokinetics*, 2010. v. 49(5). P. 277–294. doi: 10.2165/11319360-000000000-00000.
34. Sessler D. Perioperative thermoregulation and heat balance. *The Lancet*, 2016, v. 387. № 10038. P. 2655-2664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00981-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00981-2) Get rights and content
35. Vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics during hypothermic cardiopulmonary bypass in infants and children/ Withington D., Menard G., Harris J. et al. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2000. v. 47(12). P. 1188–1195. doi: 10.1007/BF03019867.
36. Danzl D.F. Accidental Hypothermia. In: Auerbach PS, editor. *Wilderness Medicine*. 6. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2012. P. 116–142.
37. Severe hypothermia with cardiac arrest: complete neurologic recovery in a 4-year-old child/ Papenhausen M., Burke L., Antony A., Phillips J.D. *Journal of Pediatric Surgery*, 2001. v. 36(10). P. 1590–1592. doi: 10.1053/jpsu.2001.27065.
38. The effect of active warming in prehospital trauma care during road and air ambulance transportation - a clinical randomized trial/ Lundgren P., Henriksson O., Naredi P., Bjornstig U. *Scandinavian Journal of Resuscitation and Emergency Medicine*, 2011;19:59. doi: 10.1186/1757-7241-19-59.
-

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАНАБІДІОЛУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВИКЛИКАНИХ SARS-COV-2

Майборода Олена Іванівна,

к.х.н., доцент

Національний університет харчових технологій

Коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2) є причиною коронавірусної хвороби COVID-19, пандемії, яка викликала широко розповсюджену захворюваність та смертність у всьому світі. SARS-CoV-2 є сьомим видом коронавірусу, який інфікує людей.

SARS-CoV-2 – це несеgmentований РНК-вірус, оболонка якого має на зовнішній поверхні короноподібні шипи. Ланцюги РНК кодують чотири основних структурних білка, шип, оболонку, мембрану та нуклеокапсид, 16 неструктурних білків та декілька допоміжних білків [1]. Коронавірус SARS-CoV-2 проникає в клітини організму людини за допомогою S-білка: він знаходиться на поверхні вірусної частинки та взаємодіє з клітинними рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту II, після чого білок S протеолізується трансмембранними протеазами з утворенням двох нековалентно зв'язаних пептидів (S1 и S2), які полегшують проникнення вірусу в клітину господаря. Саме зв'язування з цими рецепторами є найкритичнішим для організму людини. Пошук молекул, які перешкоджали б такій взаємодії відбувається дуже активно і постійно. Серед таких молекул – інгібіторів – фенольна сполука канабідіол (КБД), представник класу канабіноїдів натуральних продуктів, які містяться у *Cannabis sativa* – коноплі посівній.

Канабідіол виявляє ряд позитивних фармакологічних ефектів, а саме: аксіологічний або транквілізуючий, протизапальний, протиблювотний, нейропротекторний, антиоксидантний. Не чинить психотропної дії. Механізм нейропротекторної дії полягає в позитивному впливі на енергетичний метаболізм мітохондрій, а саме на мітохондріальну моноамінооксидазу. КБД збільшує проліферацію клітин та нейрогенез [2]. Також зменшує запалення, пов'язане із цитокіновим штормом у легенях, за рахунок підвищення рівня пептиду апеліну, який продукується жировою тканиною, тканинами мозку, серця, легень та здатний зменшувати запалення та артеріальний тиск [3]. Цитокіновий шторм – дуже потужна реакція імунної системи, що призводить до знищення власних клітин організму і є однією з основних причин тяжких ускладнень у пацієнтів із коронавірусною хворобою. Було встановлено, що канабідіол зменшує надмірне запалення легенів, сприяє структурному відновленню після пошкодження, відновленню функції легенів, підвищує рівень кисню в крові, покращує гемодинамічну функцію.

При застосуванні КБД індукція вірусних генів, які синтезують шипоподібні, оболонкові та нуклеокапсидні білки знижується приблизно на 99%. Особливо цікаві гени, які пов'язані з реакцією ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) на стрес, реакцією розгорнутих білків та індукцією інтерферону. Клітини ЕР знаходяться в стресовому стані, коли навантаження на механізм згортання білка ЕР перевищує його можливості. В такому стані накопичуються білки в розгорнутому стані, що сприяє запуску сигнальних внутрішньоклітинних реакцій розгорнутих білків. Останні є частиною крупнішої клітинної реакції на стрес, яка підтримує білкову сталість (протеостаз) у всій клітині. Реакції розгорнутих білків контролюються трьома трансмембранними білками ЕР (сенсорами), які здатні сприймати невірно згорнуті білки. У відповідь на стрес ЕР кожен з цих трьох білків запускає транскрипційні та трансляційні зміни, які сприяють згортання білка та намагаються відновити гомеостаз. Але, якщо навантаження на ЕР надмірне, то йде сигнал про загибель клітин. Індукція КБД експресії генів трьох сенсорних білків була підтверджена за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції з оберненою транскрипцією [4].

Інший механізм, за яким КБД може боротися з вірусною інфекцією полягає в індукції сигнального шляху інтерферону. Канабідіол частково інгібує інфекцію SARS-CoV-2, активацією сигнального трансмембранного інозитол-потребуючого ферменту-1 α (IRE1 α) та інтерферону, що призводить до деградації вірусної РНК з наступними змінами експресії генів людини, включаючи цитокіни.

КБД можна використовувати і в якості потенційного профілактичного засоба проти SARS-CoV-2 при правильному дозуванні та контролі якості перорально або вдиханням через ніс [5]. КБД блокує реплікацію вірусу після проникнення в клітини і, таким чином, виявляє ефективність по відношенню до штамів вірусу з мутантними шипоподібними білками.

Таким чином було досліджено, що КБД частково інгібує реплікацію SARS-CoV-2 за рахунок підсилення реакції на стрес ендоплазматичного ретикулуму рибонуклеази IRE1 α господаря та сигнальних шляхів інтерферону. Є потужним блокатором реплікації SARS-CoV-2 в епітеліальних клітинах легенів. КБД діє після проникнення вірусу, пригнічує експресію вірусних генів, припиняючи численні ефекти SARS-CoV-2 на транскрипцію генів господаря. Канабідіол є потенційним регулятором стресу господаря та протівірусних запальних реакцій. Він може діяти не тільки як протівірусний агент на початкових стадіях інфекції, але і захищати господаря від надмірної імунної відповіді на більш пізніх стадіях розвитку захворювання.

Список літератури:

1. Richard B. Van Breemen, Ruth N. Muchiri, Timothy A. Bates, Jules B. Weinstein, Hans C. Leier, Scotland Farley, and Fikadu G. Tafesse. Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants // *J. Nat. Prod.* 2022, V. 85, № 1, p.176–184. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00946>