

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra kvality a bezpečnosti potravin**



**Česká zemědělská  
univerzita v Praze**

**Zhodnocení kvantitativních a kvalitativních parametrů  
silic z různých genotypů léčebného konopí (*Cannabis  
sativa*, L.)**

**Diplomová práce**

**Bc. Lucie Erbenová**

**Výživa a potraviny**

**Ing. Anežka Janatová, Ph.D.**

© 2021 ČZU v Praze



## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou diplomovou práci "Zhodnocení kvantitativních a kvalitativních parametrů silic z různých genotypů léčebného konopí (*Cannabis sativa*,L.)" jsem vypracoval(a) samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor(ka) uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 26.4.2021

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala především vedoucí mojí diplomové práce Ing. Anežce Janatové, Ph.D., které jsem nesmírně vděčná už jenom proto, že mi umožnila psát diplomovou práci na pro mě velmi zajímavé téma. Po celou dobu naší spolupráce ke mně měla velmi přátelský, lidský a neskutečně trpělivý přístup. Dále děkuji za hodnotné rady a klid, který mi předávala hlavně v době, kdy už nezbývalo mnoho času. Dále patří mé poděkování Ing. Matěji Božikovi, Ph.D., který mi v praktické části práce pomohl s technickými záležitostmi a se stáčením silic do vialek. V neposlední řadě patří mé poděkování samozřejmě také mé rodině a nejbližším přátelům, kteří mě podporovali nejen při psaní diplomové práce, ale i po celou dobu studia.



# Zhodnocení kvantitativních a kvalitativních parametrů silic z různých genotypů léčebného konopí (*Cannabis sativa*, L.)

## Souhrn

Tato práce se pokusila shrnout dosavadní znalosti o léčebném konopí se zaměřením na terpenoidy, které jsou koncentrovány v konopné silici. Známé polyfenolické kanabinoidy nejsou totiž odpovědné za všechny účinky, kterými tato rostlina disponuje. Význam terpenů je přinejmenším v tom, že svou chutí a vůní přitahují uživatele. V současné době se objevuje stále více hypotéz o možném synergickém působení terpenů a kanabinoidů, ale stále chybí relevantní studie, které by to potvrzovaly.

Cílem této práce bylo získat pomocí destilace silice z deseti různých genotypů léčebného konopí. Bylo zjištěno, které genotypy mají nejvyšší výtěžnost silice a následně byl proveden screening jednotlivých silic pomocí GC-MS. Podařilo se nám identifikovat 42 terpenů ze 48 nalezených a následně jsme je podle nejzastoupenějších terpenů zařadili do pěti terpenových tříd: pinen, myrcen, terpinolen, karyofylen a karyofylen/myrcen.

Nejlepší výtěžnost silic měly genotypy Critical Hog, Gorilla Glue a Chockolope, byla téměř dvojnásobná oproti ostatním. Jiné silice byly ale zase výjimečné velmi vysokým obsahem některých terpenů, nebo tím že obsahovaly terpeny, které jsme u ostatních neidentifikovali. Například silice genotypu Forbidden Fruit měla jako jediná obsah terpinolenu vyšší než 20 % a zároveň obsahovala několik terpenů, které byly identifikovány pouze v této silici. Silice genotypu Critical 2+ obsahovala téměř 40 % karyofylenu a silice genotypu Granddaddy Purple obsahovala více než 40 % pinenu.

Je velmi potřebné potenciál konopí dále zkoumat, zejména pak synergické působení fyto-kanabinoidů mezi sebou a také společné působení kanabinoidů a terpenů. Dále je důležité, aby pokračoval výzkum jednotlivých genotypů léčebného konopí, aby se vědělo, jaké bioaktivní složky obsahují a v jakých poměrech.

**Klíčová slova:** Léčebné konopí, silice, terpenoidy, kanabinoidy, synergie

# **Evaluation of quantitative and qualitative parameters of essential oils from different genotypes of medical cannabis (*Cannabis sativa*, L.)**

## **Summary**

This work tried to summarize the existing knowledge about medical cannabis with a focus on terpenoids, which are concentrated in cannabis essential oil. Known polyphenolic cannabinoids are not responsible for all the effects that this plant has. The significance of terpenes is at least in that they attract users with their taste and aroma. There is a debate about the possible synergistic effects of terpenes and cannabinoids, but there is still a lack of studies to confirm this.

In the practical part, ten essential oils were produced from ten different genotypes of medical cannabis. We found out which of them had the highest yield and then we performed a screening. We managed to identify 42 terpenes out of 48 found and then we classified them according to the most represented terpenes into five terpene classes: pinene, myrcene, terpinolene, caryophyllene and caryophyllene/myrcene.

The genotypes Critical Hog, Gorilla Glue and Chockolope had the best yield of essential oils, it was almost double compared to the others. However, other essential oils were exceptional in their very high content of some terpenes, or in that they contained terpenes that we did not identify in others. For example, essential oil of the Forbidden Fruit genotype was the only terpinolene content higher than 20 % and at the same time contained several terpenes, which were identified only in this essential oil. Critical 2+ genotype essential oil contained almost 40 % caryophyllene and Granddaddy Purple genotype essential oil contained more than 40 % pinene.

There is a great need to further investigate the potential of cannabis, especially the synergistic effects of phytocannabinoids with each other and also the synergistic effects of cannabinoids and terpenes. It is also important to continue research into the individual genotypes of medical cannabis in order to know what bioactive ingredients they contain and in what proportions.

**Keywords:** Medicinal cannabis, essential oils, terpenoids, cannabinoids, synergy





# Obsah

<b>1 Úvod</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Vědecká hypotéza a cíle práce</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Literární rešerše</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Léčebné konopí</b> .....	<b>13</b>
3.1.1 Botanický popis rostliny .....	13
3.1.2 Historie.....	14
3.1.3 Současná situace ve světě .....	15
3.1.4 Současná legislativa v ČR .....	16
3.1.5 Pěstování.....	16
<b>3.2 Léčba konopím</b> .....	<b>17</b>
3.2.1 Endokanabinoidní systém .....	17
3.2.2 Některá konkrétní onemocnění, která se mohou léčit konopím .....	19
3.2.2.1 Epilepsie .....	19
3.2.2.2 Onkologická onemocnění.....	19
3.2.2.3 Bolesti.....	20
3.2.2.4 Parkinsnova choroba .....	20
3.2.2.5 Závislost na opioidech a dalších látkách .....	20
3.2.3 Rizika spojená s léčbou konopím .....	21
<b>3.3 Bioaktivní látky léčebného konopí</b> .....	<b>22</b>
3.3.1 Trichomy <i>C. sativa</i> .....	22
3.3.2 Syntetické dráhy .....	23
3.3.3 Kanabinoidy .....	25
3.3.3.1 THC .....	25
3.3.3.2 CBD .....	26
3.3.3.3 CBN.....	26
3.3.3.4 CBC .....	27
3.3.3.5 CBG.....	27
3.3.3.6 THCV.....	27
3.3.3.7 Rozdělení chemotypů na základě obsahu kanabinoidů.....	27
3.3.4 Terpenoidy .....	28
3.3.4.1 MONOTERPENY.....	29
3.3.4.2 SESKVITERPENY .....	35
3.3.5 Ostatní bioaktivní látky .....	40
3.3.5.1 Flavonoidy .....	40

3.3.5.2	Fytosteroly .....	41
3.3.6	Synergie bioaktivních látek konopí .....	41
<b>4</b>	<b>Metodika .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1</b>	<b>Destilace silic .....</b>	<b>43</b>
<b>4.2</b>	<b>Analýza terpenů v silicích .....</b>	<b>44</b>
4.2.1	Plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (GC-MS) .....	44
4.2.2	Identifikace terpenů .....	44
4.2.2.1	Příprava standardů .....	45
4.2.3	Statistické vyhodnocení .....	45
<b>5</b>	<b>Výsledky .....</b>	<b>46</b>
<b>5.1</b>	<b>Výtěžnost silic .....</b>	<b>46</b>
<b>5.2</b>	<b>Analýza terpenů v silicích .....</b>	<b>46</b>
5.2.1	Critical Hog .....	47
5.2.2	Gorilla Glue .....	49
5.2.3	Tangie .....	50
5.2.4	Green Poison .....	51
5.2.5	Forbidden Fruit .....	52
5.2.6	Mango Saphir .....	54
5.2.7	Chockolope .....	55
5.2.8	Granddady Purple .....	56
5.2.9	Cheese .....	58
5.2.10	Critical 2+ .....	59
<b>6</b>	<b>Diskuze .....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>Literatura .....</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>Seznam obrázků .....</b>	<b>84</b>

# 1 Úvod

Rostliny byly převládajícím zdrojem léčiv po celou dobu většiny lidských dějin a u přírodních národů jimi zůstávají i dnes. Jednou z nejuniverzálnějších léčebných bylin z hlediska její fytochemie je konopí (*Cannabis sativa*, L.) (E. B. Russo, 2016).

Místem původu konopí je pravděpodobně střední Asie; tato rostlina je lidmi domestikována více než 5000 let (H.-L. Li, 1973). Odrůdy konopí s nízkým obsahem psychoaktivních kanabinoidů se používají hlavně v průmyslu k výrobě vláken a látek a z jejich semen se lisují oleje. Nejcennějším produktem konopí je však „pryskyřice“ (exsudát žlaznatých trichomů) bohatá na terpenoidy a kanabinoidy s různými psychoaktivními a léčivými vlastnostmi. Pryskyřice vzniká a hromadí se ve žlaznatých trichomech, které hustě pokrývají povrchy samičích květenství a v menší míře i listy samčích a samičích rostlin. Celkem bylo v „pryskyřici“ různých genotypů konopí identifikováno více než 150 různých terpenů a přibližně 100 různých kanabinoidů (Hanus et al., 2016). Převládajícími kanabinoidy v konopí pěstovaném pro léčebné nebo rekreační použití jsou  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolová kyselina (THCA) a kanabidiolová kyselina (CBDA). Zatímco kanabinoidy jsou primární psychoaktivní a léčivou složkou léčebného konopí, opomíjené těžké terpeny (monoterpeny a seskviterpeny) přispívají mnoha různými atributy vůní, která ovlivňuje preference spotřebitelů (Booth et Bohlmann, 2019). Terpeny jsou možná zodpovědné kromě vůně a chuti rostliny i za některé z jejích účinků, spekuluje se dokonce i nad tím, že by mohly společně s kanabinoidy fungovat v takzvané synergii a navzájem se v účinku podporovat.

V tomto století konečně začínáme chápat přesné farmakologické mechanismy, které jsou základem účinků konopí, z nichž většinu lze vysvětlit prostřednictvím endokanabinoidního systému (ECS). Jako možná nejvýznamnější biologický vědecký objev člověka za posledních 30 let je ECS integrován do učebních osnov lékařských fakult teprve nyní. Analytická chemie odhalila v rostlině bohatý „farmakologický poklad“. Sloučenin, které mohou ovlivnit farmakologii kanabinoidů, je v přírodě spousta, a proto můžeme jejich přítomnost nebezpečně a omylem považovat za triviální. Existuje asi 100 klinických studií a tisíce článků o farmakologii a farmakodynamice konopí a jeho vlivu na to, jak lidé jedí, spí, uzdravují se a učí se (E. B. Russo et Marcu, 2017).

Problémem stále zůstává, že máme k dispozici obrovské množství genotypů konopí potenciálně vhodných pro léčebné použití, avšak víme velmi málo o jejich chemickém složení a kvalitě, protože většina z nich pochází z trhu nelegálních drog. Proto je pochopitelné, že lze jen těžko dohledat jejich genetické pozadí (Richins et al., 2018).

## 2 Vědecká hypotéza a cíle práce

Předpokládáme, že konopná silice obsahuje značné množství terpenů, které způsobují rozmanitost vůní odlišných kultivarů.

Dále předpokládáme, že každý genotyp konopí má díky rozdílnému složení bioaktivních komponentů i jiné cílené využití.

### **Cíle:**

- Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky o léčebném konopí a o bioaktivních látkách, které obsahuje.
- Dále se v literární rešerši zaměřit na terpenoidy, které jsou koncentrovány v silici. Pokusit se zjistit o jednotlivých terpenech co nejvíce informací.
- V praktické části je cílem získat pomocí destilace silice z deseti různých genotypů léčebného konopí. Porovnat jejich výtěžnost a následně se pokusit o identifikaci jednotlivých terpenů a porovnat mezi sebou kultivary i v tomto aspektu.

## 3 Literární rešerše

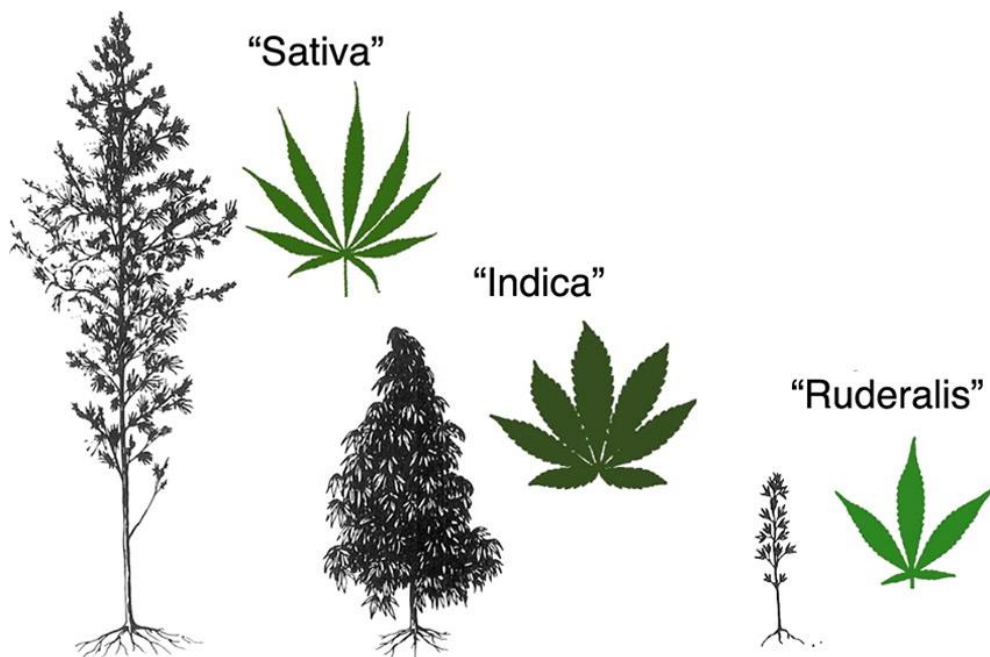
### 3.1 Léčebné konopí

#### 3.1.1 Botanický popis rostliny

Genetická plasticita konopí znesnadnila katalogizaci a stále probíhá diskuse o její správné klasifikaci. V roce 1737 popsal Carl Linnaeus, otec moderní taxonomie, *Cannabis sativa* jako rod složený z jediného druhu, *Cannabis sativa*. Linnaeus nevěděl o kultivarech léčebného typu, které mají vysoký obsah kanabinoidů a převládaly v Asii. Ze svých zkušeností s plodinami technického konopí, které byly v Evropě běžné, klasifikoval konopí jako jediný druh (Hartsel et al., 2016; Linnaeus, 1800). Není jisté, jak by zařadil nové indické a asijské kultivary konopí, kdyby o nich během své éry věděl. Srovnávací analýzy mezi indickými a evropskými odrůdami konopí založené na velikosti, tvaru, struktuře listů a psychoaktivních účincích inspirovaly Jean-Baptistu Lamarcka ke klasifikaci indických kultivarů jako samostatného druhu, *Cannabis indica* (Lamarck, 1811). Sovětský botanik Janischevsky se vrátil k vícedruhovému pohledu, když poznal, že místní ruské rostliny neodpovídají vlastnostem *C. sativa* nebo *C. indica*, ale spadají do taxonu konopí. Pojmenoval krátké divoké ruské samokvetoucí rostliny *C. ruderalis* (Small, 1975) a rozdělil rod na tři odlišné druhy, *C. sativa*, L.; *C. indica*, Lam.; a *C. ruderalis*, Janisch (Hartsel et al., 2016). Rozdílnost jednotlivých druhů je vidět na obrázku 1.

Podle amerického bylinného lékopisu byla *C. sativa*, L. historicky pěstována jako vysoká rostlina a používala se hlavně pro výrobu vlákna a oleje (Upton et al., 2014). *C. sativa indica*, Lam. se vyznačuje krátkou, hustě rozvětvenou strukturou a vysokou hladinou delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC), který je hlavní psychoaktivní složkou (Upton et al., 2014). Vědci se dodnes neshodují v tom, jak správně zařadit jednotlivé druhy konopí. Dvě konkurenční taxonomie konopí se dělí na monotypickou (jednodruhovou) a polytypickou perspektivu (Hartsel et al., 2016).

Typy konopí sativa a indika jsou často kříženy za účelem produkce hybridních fenotypů s požadovanými vlastnostmi. Životaschopnost křížených druhů konopí sativy a indiky podporuje katalogizaci všech odrůd jako poddruh *C. sativa* (tj. *C. sativa sativa*, *C. sativa indica* a *C. sativa ruderalis*) (L. C. Anderson, 1980; Richard Evans Schultes, William M. Klein, 1974). A. Hazekamp et Fishedick, 2012 požadují alternativní přístup „od kultivaru k chemovaru“, kde jsou rostliny rozdělovány spíše podle obsahu chemických látek, než podle vzhledu.



Obrázek 1: Lidová taxonomie *C. sativa*: poddruhy zahrnují *C. sativa sativa*, *C. sativa indica* a *C. sativa ruderalis*. Převzato z (J. M. McPartland, 2017).

### 3.1.2 Historie

Konopí (*Cannabis Sativa*, L.) je rostlina, jejíž zdokumentovaná medicínální historie sahá až do starověku. Byly podrobně popsány důkazy naznačující použití konopí před více než 5 000 lety v dnešním Rumunsku (Bennett C., 2010; Bridgeman et Abazia, 2017). Další zmínky o použití konopí na léčebné účely se nacházejí v čínském lékopisu císaře ShenNunga a jsou z roku 2737 před naším letopočtem. Podle tohoto dokumentu se konopí doporučovalo jako analgetikum, dále proti revmatismu, beriberi, malárii, dně a na špatnou paměť (Aggarwal, PhD et al., 2018). Východní indické dokumenty Atharvaveda, které se datují kolem roku 2000 před naším letopočtem, také odkazují na léčebné použití konopí (Indian Hemp Drugs Commission, 1894). V Izraeli byly nalezeny archeologické důkazy o tom, že bylo konopí použito terapeuticky jako analgetikum při těžkém porodu mladé dívky (Zlas et al., 1993). Ve starověkém Řecku a Římě se o možnostech využití léčebného konopí můžeme dočíst v knize Herbal of Dioscorides i ve spisech od Galena (Carter et al., 2004; Dioscorides et Pedanius, 1968)

V západní medicíně se první zmínky o použití léčebného konopí objevují o mnoho později. Zmínka o něm je v pojednání Culpeppera, které bylo psáno ve středověku. V roce 1830 bylo poprvé podrobně popsáno lékařské použití „indického konopí“ (bývalý výraz pro konopí bohaté na THC) v Evropě. Popsal ho Theodor Friedrich Ludwig Nees von Esenbeck, profesor farmacie a botaniky v Bonnu v Německu (Grotenhermen et Müller-Vahl, 2016).

Nejdůležitějším průkopníkem zavádění konopí do moderní medicíny však byl skotský lékař, vědec a inženýr Sir William Brooke O'Shaughnessy, který publikoval shrnutí popisující jeho klinické zkušenosti s lékařským využitím indického konopí během jeho pobytu v Indii v roce 1839. Tato publikace vzbudila velkou pozornost v Evropě a Severní Americe. Informoval

o užívání konopných tinktur při revmatismu, tetanu, vzteklině, dětské epilepsii a delirium tremens. Popsal také zvýšenou chuť k jídlu a veselost jeho pacientů po požití drogy (O'Shaughnessy WB, 1843). Královna Viktorie ve stejné době užívala konopí k úlevě od bolesti při menstruaci (Martinez, 2000).

Inspirovaní těmito zprávami mnoho lékařů začalo používat konopné tinktury a jiné přípravky pro lékařské účely. Uváděli úspěšné léčby velkého množství negativních zdravotních stavů včetně chronických bolestí různého původu, zánětu kloubů, migrén, svalových křečí, ztráty chuti k jídlu, bolesti žaludku, astmatu a poruch spánku. Ve druhé polovině 19. století bylo tedy konopí přijímaným lékem v západní medicíně (Grotenhermen et Müller-Vahl, 2016).

V prvních desetiletích 20. století ztratilo konopí své místo v medicíně a rychle upadlo. Bylo to hlavně proto, že v té době nebylo možné objasnit chemickou strukturu aktivní složky rostliny konopí, a proto standardizace konopných přípravků nebyla možná, což mělo za následek nespolehlivé dávkování. V současné době vidíme znovu probuzený a mimořádný zájem o široký terapeutický potenciál léčivých přípravků na bázi konopí v celosvětovém měřítku (Grotenhermen et Müller-Vahl, 2016).

Teprve ve 30. a 40. letech 20. století byly charakterizovány chemické struktury prvních fytkanabinoidů, například kanabidiolu (CBD) (Loewe, 1945). Kvůli velkému počtu kanabinoidů s velmi podobnými chemickými strukturami a jejich lipofilní povahou, byla k objasnění jejich chemické struktury nutná separace pomocí moderní techniky. Teprve v roce 1964 byl delta<sup>9</sup>-tetrahydrokanabinol (THC) chemicky definován a syntetizován. Většina lékařů nechtěla dále používat léky pocházející z rostlin neznámého složení (Grotenhermen et Müller-Vahl, 2016).

Mezinárodní Ženevská úmluva o opiu z roku 1925 požaduje, aby signatáři kontrolovali obchod s některými drogami (včetně konopí). Na ní navazuje stále restriktivnější rezoluce Společnosti národů (League of Nations) a později Organizace spojených národů (OSN) (OSN, 1966). Až donedávna bylo konopí považováno za nezákonně zneužívanou látku ze strany mnoha vlád a mohlo být zkoumáno pouze vybranými autorizovanými vědci v laboratořích s přísným dohledem. Přes tyto omezení, důkazy o léčivém potenciálu byly natolik přesvědčivé, že v polovině 80. let 20. století syntetickým kanabinoidům nabilonu a dronabinolu bylo uděleno schválení americkým úřadem pro potraviny a léčiva, které mohlo být podáváno k potlačení nevolnosti během chemoterapie (Abuhasira et al., 2018). Objev existence vysokoafinitního kanabinoidního receptoru v mozku potkanů během pozdních osmdesátých let (Devane et al., 1988) podnítil další výzkum k identifikaci endogenních ligandů (Zager et al., 2020).

### **3.1.3 Současná situace ve světě**

Zdravotnické orgány ve většině zemí dnes zacházejí s konopím a jednotlivými kanabinoidy jako s nově zjištěnými léčivými přípravky, aniž by zohledňovaly dlouhou historii jejich terapeutického použití. Konopné přípravky zavedené farmaceutickými společnostmi musí podstoupit rigidní a drahé schvalovací postupy srovnatelné se zcela novými molekulami z farmaceutických laboratoří. V současné době jsme tedy konfrontováni se situací, která může

být nazvána „konopné dilema“. Na jedné straně má mnoho pacientů prospěch z kanabinoidů a máme lékařské zprávy o řadě pozitivních účincích u těžce nemocných pacientů, kteří trpí různorodými zdravotními problémy a nemocemi (Grotenhermen et Müller-Vahl, 2012; Arno Hazekamp et al., 2013). Na straně druhé zatím stále není k dispozici dostatek spolehlivých důkazů z randomizovaných kontrolovaných klinických studií (RCT) o dostatečně velkém počtu pacientů. Pro většinu možných použití v medicíně jsou důkazy slabé, protože jsou publikovány pouze méně rozsáhlé klinické studie a kazuistiky (Grotenhermen et Müller-Vahl, 2016).

Mezitím několik jurisdikcí, a dokonce i celé země změnilly své politiky týkající se konopí a schválily zákony, které umožňují jeho terapeutické použití, a dekriminlizovaly nebo jej dokonce legalizovaly pro rekreační účely (Abuhasira et al., 2018). Legislativa nebyla schopna držet krok s tímto nedávným vývojem a žalostně chybí konkrétní předpisy o označování, pokud jde o složení účinných látek, velikosti porcí a doporučené dávky (Subritzky et al., 2016). Tuto situaci zhoršuje nedostatečné pochopení toho, jak chemie (kanabinoidy a jiné metabolity) extraktů a formulací z konopí souvisí s jejich biologickými účinky (Zager et al., 2020).

### **3.1.4 Současná legislativa v ČR**

V současné době je v České republice v platnosti zákon č. 50/2013 Sb., který mění zákon č. 167/1998 Sb., čímž legalizuje konopí k léčebným účelům (Parlament České republiky, 2013). Pravidla distribuční praxe pro léčebné konopí, předepisování, přípravy, výdeje a používání přípravků pro individuální potřeby s obsahem konopí upravuje vyhláška č. 236/2015 Sb (Parlament České Republiky, 2015). Dle této vyhlášky mohou lékaři pacientům předepisovat konopí proti chronickým neutišitelným bolestem, proti spasticitě a bolesti u roztroušené sklerózy, proti neurologickému třesu způsobenému Parkinsonovou chorobou, proti Touretově syndromu, při povrchové léčbě dermatóz a slizničních lézí, proti nevolnosti a stimulaci chuti k jídlu u onkologicky nemocných pacientů a při léčbě HIV. Z výše zmíněného je tedy patrné, že v České republice se v současní době používá konopí k léčebným účelům pouze jako doplňková či podpůrná léčba ke zmírnění některých příznaků vážných onemocnění. Maximální dávka předepsaného konopí momentálně činí 180 gramů na jeden měsíc (“Konopí pro léčebné použití, Státní ústav pro kontrolu léčiv”).

### **3.1.5 Pěstování**

K produkci kanabinoidů se používají dvoudomé rostliny, přičemž maximální akumulace bioaktivních kanabinoidů a terpenoidů se hromadí v neoplodněném samičím květenství. K syntéze a akumulaci kanabinoidů dochází ve žlaznatých trichomech na povrchu listů i v květenství. Pro komerční skleníkovou a indoor produkci se často využívá klonálně množený materiál ze samičích „mateřských rostlin“. Řízky jsou po zakořenění pěstovány při dlouhé fotoperiodě (obvykle 18 hodin světla, 6 hodin tmy) přibližně 3–4 týdny. Přechod na fotoperiodu krátkého dne (obvykle 12 h světla, 12 hodin tmy) zahajuje vývoj květu. Rostliny jsou dále kultivovány po dobu dalších 8 až 11 týdnů a poté mohou být sklizeny a usušeny (Richins et al., 2018).



V současné době jsou k dispozici velmi omezené spolehlivé údaje o chemickém složení jednotlivých genotypů konopí a o interakci produkčního prostředí s chemickou kvalitou konkrétního genotypu. Velká část rostlin, které jsou v současné době k dispozici pro lékařské použití, byly vybrány z mnoha genotypů dostupných od pěstitelů nelegálních drog. Je pochopitelné, že původ a genetické pozadí těchto genotypů nelze snadno dohledat (Richins et al., 2018).



Obrázek 2: Ukázka školní pěstírny ČZU-mladé rostlinky (foto autor)

## 3.2 Léčba konopím

Terapeutický potenciál konopí i jeho psychoaktivní účinky jsou známy již tisíce let (ADAMS et MARTIN, 1996), jak již bylo v předchozích kapitolách řečeno. Během posledních několika desetiletí byly předloženy významné vědecké důkazy o medicíně využití konopí i konkrétních kanabinoidů z této rostliny na řadu chorob a problémů lidského zdraví (Richins et al., 2018).

### 3.2.1 Endokanabinoidní systém

Zkoumání konopí vedlo přímo k objevu jedinečného a rozšířeného homeostatického fyziologického regulátoru, endokanabinoidního systému. Donedávna jsme si mysleli, že pouze konopí obsahuje aktivní látky ovlivňující endokanabinoidní systém, ale v posledních desetiletích se výzkum rozšířil a identifikoval řadu dalších rostlin, jejichž složky stimulují,

antagonizují nebo modulují různé aspekty tohoto systému. Patří sem běžné potraviny, bylinky, koření i exotičtější přísady: kava kava, čokoláda, černý pepř a mnoho dalších (E. B. Russo, 2016).

Konopí (*Cannabis sativa*, L.) je po tisíciletí důležitým nástrojem v bylinkářském arzenálu a lékopisu, ale až za posledních 25 let věda poskytla lepší pochopení jeho nesčetných výhod. Až objev kanabinoidových vazebných míst v mozku (Herkenham et al. 1990, 1991; Matsuda et al. 1993) a následné klonování CB1 receptoru (Alexander et al., 2008) totiž začalo objasňovat buněčné mechanismy pro účinky konopí.

Začalo to objevem kanabinoidních receptorů (CB1, CB2 a ionotropní kanabinoidní receptor, transientní potenciální vanilloid 1), následovaný endogenními kanabinoidy (anandamidem a 2-arachidonoylglycerolem) a jejich regulační metabolické a katabolické enzymy (amidhydroláza mastných kyselin, monoacylglycerollipáza a další), triáda nyní známá souhrnně jako endokanabinoidní systém (ECS) (Pacher et Kunos, 2013). ECS vykonává hlavní regulační homeostatické funkce v mozku, kůži, zažívacím traktu, játrech, kardiovaskulárním systému, urogenitální funkci a dokonce i v kostech (Maccarrone et al., 2015; Pacher et Kunos, 2013). Různé faktory životního stylu, včetně stravy a aerobní aktivity, ovlivňují celkovou funkci ECS, hustotu kanabinoidních receptorů, i jejich funkční stav a relativní hojnost nebo nedostatek endokanabinoidů (J. M. McPartland et al., 2014). Některé studie byly dostatečně odvážné, aby naznačily, že klinický nedostatek endo-kanabinoidů je základem mnoha lidských nemocí způsobujících bolest a psychiatrické poruchy. V poslední době byla zkoumána řada rostlinných látek a rostlin používaných v potravinářství mimo konopí z hlediska jejich možných modulačních účinků na ECS (J. M. McPartland et al., 2014; E. B. Russo, 2016).

Později byl identifikován i druhý kanabinoidní receptor (CB2), nejprve byl klonován z buněk HL60 v roce 1993 (Munro et al., 1993). CB2 byl nazván jako „periferní kanabinoidní receptor“ protože analýza odhalila vysoké hladiny mRNA CB2 ve slezině a její nepřítomnost v mozku. Receptory CB2 byly klonovány z myši a potkanů v pozdějších letech (Shire et al. 1996; Griffin et al. 2000; Brown et al. 2002; Atwood & Mackie 2010).

Endokanabinoidní systém (ECS) se skládá z receptorů, endogenních ligandů a ligandových metabolických enzymů, jak již bylo řečeno. Vazebná místa pro kanabinoidní receptory v lidském mozku jsou lokalizována hlavně v oblastech předního mozku spojených s vyššími kognitivními funkcemi; předního mozku, středního mozku a zadního mozku spojené s kontrolou pohybu; a v oblastech zadního mozku spojených s řízením motorických a smyslových funkcí autonomního nervového systému. Možná role těchto receptorů je diskutována s ohledem na známé behaviorální a psychomotorické účinky kanabinoidů na člověka (Glass et al., 1997). CB1 je také exprimován v jiných než neuronálních buňkách, jako jsou adipocyty a hepatocyty a v muskuloskeletálních tkáních. Kanabinoidní receptor 2 (CB2) je v zásadě spojen s buňkami řídicími imunitní funkci, i když může být také exprimován v centrálním nervovém systému (Atwood & Mackie 2010; S. Onaivi 2011).

### 3.2.2 Některá konkrétní onemocnění, která se mohou léčit konopím

V systematických přehledech o produktech na bázi konopí a kanabinoidů jsou důkazy o tom, že konopí pomáhá při léčbě chronických bolestí, roztroušené sklerózy, epilepsie a u nevolnosti a zvracení spojeného s chemoterapií (Stockings, Campbell, et al., 2018; Stockings, Zagic, et al., 2018; Whiting et al., 2015). Na základě toho se odhaduje se účinek konopné léčby i u dalších zdravotních problémů, jako je například ztráta chuti k jídlu a ztráta hmotnosti spojené s HIV / AIDS, Tourettův syndrom, úzkosti, posttraumatická stresová porucha a schizofrenie (Emcdda, 2018; Freeman et al., 2019; National Academies of Sciences E, 2017; Whiting et al., 2015).

#### 3.2.2.1 Epilepsie

Konopí se dlouhodobě tradičně používá při léčbě záchvatů (E. B. Russo, 2017), ale v klinických studiích bylo v této souvislosti často kontraindikováno kvůli pozorované asociaci THC s konvulzivními účinky u hlodavců při vysokých dávkách. Naproti tomu CBD vykazuje pouze antikonvulzivní vlastnosti a extrakt z konopí Epidiolex® se ukázal jako bezpečný a účinný při různých typech epilepsií, jako je Dravetův a Lennox-Gastautův syndrom (Devinsky et al., 2016) a to i ve třetí fázi klinické studie (Devinsky et al., 2017). CBD často vyžadovalo velmi vysoké dávky 2500 mg/den, zatímco někteří kliničtí lékaři tvrdili podobnou účinnost při mnohem nižších dávkách, když se CBD použilo v přípravcích obsahujících souběžně nízkou dávku THC, THCA a dokonce i antikonvulzivního terpenoidu, linalolu (Sulak et al., 2017).

#### 3.2.2.2 Onkologická onemocnění

Antiemetické účinky THC ve spojení s chemoterapií jsou již dlouho známy. Již v roce 1985 byla v USA schválena syntetická forma pro takové použití. Výhody THC jako prostředku ke zklidnění spánku (E. B. Russo et al., 2007) zejména pro rakovinovou bolest pacientů, kteří jsou rezistentní na opioidy, byly také prokázány ve dvou klinických studiích ve druhé fázi pro nabiximoly (ústní sprej obsahující extrakt z konopí) (Johnson et al., 2010; Portenoy et al., 2012). Ale bohužel nebyly v konečné třetí fázi definitivně prokázány. Historicky se konopí používalo pro léčbu rakoviny (E. B. Russo, 2007) s rozsáhlou základní vědeckou dokumentací o jeho cytotoxických účincích s cytopreservativními účinky na normální buňky. Počáteční pokusy a kazuistiky podporují akutní potřebu formálnějšího výzkumu (Foroughi et al., 2011; Guzmán et al., 2006; Singh et Bali, 2013). Tisíce pacientů na celém světě podstupují tuto léčbu nejčastěji bez vhodného lékařského monitorování. Základní věda (Caffarel et al., 2010; Torres et al., 2011) i neoficiální klinické zprávy naznačují, že léčba založená na konopí je neúčinnější ve spojení s konvenčními přístupy, ať už s chemoterapií nebo radioterapií. Vysoké dávky (až 1000 mg/den) nejlépe smíšených fyto-kanabinoidů (konopný extrakt), se používají k vymýcení některých zhoubných nádorů. Může být zapotřebí tuto léčbu podstupovat až 3 měsíce, je však třeba zdůraznit, že je tento přístup stále neoficiální, protože neexistují velké publikované klinické studie. U přípravků obsahujících vysoké dávky THC je třeba postupně navyšovat dávku po dobu prvních dvou týdnů, aby si pacient zvykl na psychoaktivní účinky. Existuje několik

neoficiálních důkazů podporujících užívání kyselých kanabinoidů (THCA a CBDA) v mnohem nižších dávkách. Dále tvrdí, že CBDA může zlepšit farmakokinetiku CBD (Ujváry et Hanuš, 2016). Pro prevenci recidiv může být podobně použito prodloužení léčby konopím při nižších dávkách. Je třeba mít na paměti, že vyléčení rakoviny lze prokázat až po pětiletém intervalu bez nádoru. Je zapotřebí dalších objektivních důkazů k podpoře doplňkové léčby rakoviny založené na konopí (MacCallum et Russo, 2018).

### 3.2.2.3 Bolesti

Léčba konopím není obecně užitečná ve vztahu k léčbě akutní bolesti (Holdcroft et al., 2006). Naproti tomu se konopné přípravky s převahou THC i CBD ukázaly jako bezpečné a účinné v řadě klinických studií věnujících se chronickým nerakovinovým bolestem. Ať už somatické nebo neuropatické, periferní nebo centrální (přezkoumáno (E. B. Russo et Hohmann, 2013) a bylo to vyšetřeno v národních programech v Kanadě (Ware et al., 2015) ).

### 3.2.2.4 Parkinsova choroba

Receptory CB1 jsou hustě exprimovány v bazálních gangliích a konopí vykazuje různou účinnost v různých klinických studiích (Fernández-Ruiz et al., 2011). Pro stanovení optimálního obsahu jednotlivých složek je však nutný další výzkum. Neoficiální průzkumy naznačují, že kyselé kanabinoidy podávané orálně v delších intervalech (3 měsíce) mohou být nezbytné k dosažení klinického zlepšení (Venderová et al., 2004). Je nutné postupné a pomalé dávkování (MacCallum et Russo, 2018).

### 3.2.2.5 Závislost na opioidech a dalších látkách

Pozorování užívání konopí u závislých na opioidech z devatenáctého století (EB Russo et Tyler, 2015; Ethan Russo, 2001) prokázala jeho aditivní analgetické výhody, snížení nežádoucích účinků a dokonce i přínos pro abstinenci příznaky. To bylo podpořeno základním vědeckým výzkumem (Cichewicz, 2004), řadou observačních studií (Haroutounian et al., 2016; Lucas et Walsh, 2017; Reiman, 2009) a epidemiologických důkazů o snížené úmrtnosti na předávkování opioidy ve státech USA po zpřístupnění k léčebnému konopí k těmto účelům (Bachhuber et al., 2014). Stejně jako snížené náklady na analgetika (včetně opioidů) ve státech se starší populací (Bradford et Bradford, 2016) a populací s nízkými příjmy (Bradford et Bradford, 2017). Zajímavý nález z dlouhodobé studie bezpečnosti nabiximolů u pacientů, kteří přežili druhou (IIa) fázi studie s bolestí rakovinového typu a nereagující na optimalizované opioidy, neprokázali v následujících měsících žádné zvýšení požadavků na dávkování konopí, bez očekávané eskalace požadavků na opioidy s pokračující progresí nemoci a případným zánikem (Johnson et al., 2013). Studie nezaznamenávají zvýšení sérových hladin opioidů při použití s konopím (D I Abrams et al., 2011; MacCallum et Russo, 2018).

### 3.2.3 Rizika spojená s léčbou konopím

Ačkoli se společensky a legislativně jedná o silnou drogu, která má psychoaktivní účinky, THC a další kanabinoidy mají relativně nízkou toxicitu a letální dávky u lidí nebyly popsány (Ferraro et al., 2001; Sinor et al., 2000). Člověk by musel zkonsumovat 20–40 tisíckrát větší množství konopí obsaženého v jedné cigaretě za krátkou dobu, aby se dosáhlo smrti. Při použití tohoto přepočtu se odhaduje, by to vyžadovalo 1 500 liber konopí vykouřeného za 15 minut, aby se letální účinek dostavil (Young, 1988).

Konopí je obecně kontraindikováno v těhotenství a kojení, navzdory dlouhé historii užívání (Ethan Russo, 2002) zůstávají následky pro plod a novorozence kontroverzní (Conner et al., 2016; Grant et al., 2018). Je také kontraindikován u psychóz (kromě výrobků, kde převládá CBD (Leweke et al., 2012)). Konopí by se mělo využívat s opatrností za nestabilních srdečních podmínek, jako je angina pectoris, kvůli tachykardii a možné hypotenzi kvůli THC, ale nevytváří žádné QTc problémy (Sellers et al., 2013). Použití u dětí a dospívajících zůstává předmětem debaty, stejně jako jeho použití v závislosti a narkomanii. Kouření by se měli také vyhnout osoby, které trpí COPD (chronická obstrukční plicní nemoc) a astmatem (MacCallum et Russo, 2018).

Mezi hlavní účinky kanabinoidů patří narušení psychomotorického chování, poškození krátkodobé paměti, intoxikace, stimulace chuti k jídlu, antinociceptivní účinky (zejména proti bolesti neuropatického původu) a antiemetické účinky. Přestože existují známky mírného kognitivního poškození u pravidelných uživatelů konopí, existuje jen málo důkazů, že takové poruchy jsou nevratné nebo že jsou doprovázeny neuropatologií vyvolanou léky. Pravidelní uživatelé konopí si vytvoří určitou toleranci (Donald I. Abrams, 1998). Studie Harta a kolegů prokázala, že kouření konopí mělo u zkušených uživatelů minimální účinek na výkon komplexních kognitivních úkolů (Hart et al., 2001).

Heterogenita v typech testovaných přípravků, včetně rozdílů ve farmakokinetice a rovnováze obsahu THC a CBD, umožňuje obtížně stanovit optimální terapeutické dávkování. Je zapotřebí více rozsáhlejších a přísnějších klinických studií, včetně dalšího zkoumání odpovědi na dávku a interakcí s jinými léky (Emcdda, 2018). Nabilon (THC) a Epidiolex (CBD) mohou například zvyšovat účinky látek tlumících centrální nervový systém, jako je alkohol (EMA 2011; "Highlights of prescribing information: EPIDIOLEX" 2018). Epidiolex je metabolizován enzymy cytochromu P450 a může zvýšit riziko nežádoucích účinků jiných léků metabolizovaných touto cestou, jako je klobazam a valproát. (Freeman et al. 2019)

### 3.3 Bioaktivní látky léčebného konopí

Konopí (*Cannabis sativa*, L.) produkuje více než 750 přírodních sloučenin z různých chemických tříd (Upton et al., 2014). Kanabinoidy jsou seskupeny do jedné třídy složené z 86 terpenofenolických sekundárních metabolitů identifikovaných v konopí (Radwan et al., 2008). Další důležitá třída sloučenin produkovaných konopím zahrnuje 140 dosud identifikovaných terpenů (Brenneisen, 2007). Kromě vůně, kterou terpeny vytvářejí, existují také důkazy, které naznačují, že jsou důležitou složkou pro fyziologické účinky (E. B. Russo, 2011). Dále v konopí můžeme nalézt další sloučeniny, které, zahrnují 50 identifikovaných uhlovodíků, 34 glykosidů a jejich příbuzné sloučeniny, 27 dusíkatých sloučenin, 25 nekanabinoidních fenolů, 23 mastných kyselin, 23 flavonoidů, 20 jednoduchých kyselin, 13 jednoduchých ketonů, 13 jednoduchých esterů a laktonů, 12 jednoduchých aldehydů, 11 proteinů, 11 steroidů, 9 elementárních prvků, 3 vitamíny a 2 pigmenty (Brenneisen, 2007; Callaway, 2004; Mahmoud A. ElSohly et Slade, 2005; Turner et al., 1980). Stojí za zmínku, že v konopí nebyly identifikovány žádné volné flavonoidy, ale nacházejí se v jejich odpovídajících glykosidech (Turner et al., 1980).

#### 3.3.1 Trichomy *C. sativa*

K biosyntéze terpenů a kanabinoidů dochází v extracelulární sekreční dutině, označované jako trichomy. Trichomy jsou přítomny ve více než 300 rostlinách (Dayanandan et Kaufman, 1976) a bylo popsáno více než 300 morfologicky odlišných trichomů (Wagner, 1991). Rostlině trichomy slouží několika funkcemi, včetně ochrany před námrazou povrchových buněk snížením transpirace a zvýšením odrazení světla u pouštních druhů. Specializované žláznaté trichomy produkují a emitují sloučeniny, které interagují s hmyzem, odrazují škůdce nebo podporují opylování (Wagner, 1991). Trichomy jsou hlavní obranou i ochranou rostliny před prostředím (Taura et al., 2007). Je zajímavé, že některé z kanabinoidů (tetrahydrokannabinolová kyselina (THCA), kanabigerolová kyselina (CBGA)) produkovaných v konopí jsou toxické pro buňky samotného konopí (Sirikantaramas et al., 2005). Kanabinoidy jsou vylučovány do trichomu, aby se zabránilo buněčnému poškození rostliny. Ukázalo se, že THCA a CBGA jsou toxické také pro některé druhy hmyzu (Taura et al., 2007).

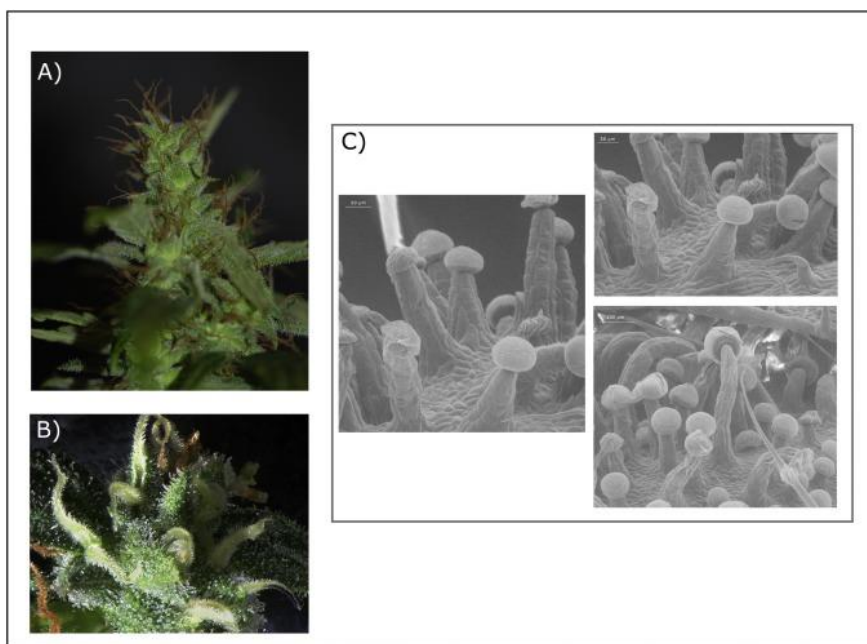
Termín trichom je odvozen z řeckého slova, které v překladu znamená vlasy. Trichomy nalezené na *C. Sativa* dělíme na dva typy, žláznaté a nonglandulární. Nonglandulární trichomy pokrývají rostlinu od fáze sazenice až do konce kvetení. Nonglandulární trichomy pokrývají většinu povrchu rostliny, včetně stonků, řapíků, listové čepele, listenů a povrchu okvětních lístků. Kanabinoidy vznikají ve dvou typech žláznatých trichomů. Hlavičky žláznatých trichomů sídlí na listenech samičích rostlin a prašnicích samčích rostlin. (Dayanandan et Kaufman, 1976). Tyto trichomy jsou primárním zdrojem kanabinoidů a terpenů v květu.

Monoterpeny se tvoří v plastidech prostřednictvím enzymatické přeměny geranyldifosfátu. Alternativně se může geranyldifosfát párovat s isopentenylidifosfátem v cytoplasmě za vzniku mateřské sloučeniny pro sesquiterpenoidy - farnesyl pyrofosfát (obrázek č.4, Russo 2011). THCA syntáza fúzovala na zelený fluorescenční protein, což



pomohlo vizuálně demonstrovat, že tento enzym je akumulován v sekreční dutině (Sirikantaramas et al., 2005) umístěné v hlavě trichomu.

Terpeny nacházející se v konopné pryskyřici, stejně jako isoprenoidová část struktury kanabinoidů, jsou produkovány biosyntetickým systémem isoprenoidů, který pochází z dráhy kyseliny mevalonové (MEV) v cytosolu a dráhy methylerythritol fosfátu (MEP) v plastidech. Monoterpeny a kanabinoidy mají prekurzor isoprenoid s 10 uhlíky, geranyldifosfát (GPP, C10), zatímco seskviterpeny vznikají z 15-uhlíkového isoprenoidu farnesyl difosfátu (FPP, C15). Při použití GPP nebo FPP jako substrátů monoterpenové syntázy a seskviterpenové syntázy produkují různé struktury monoterpenů a seskviterpenů, které se nacházejí v konopné pryskyřici.

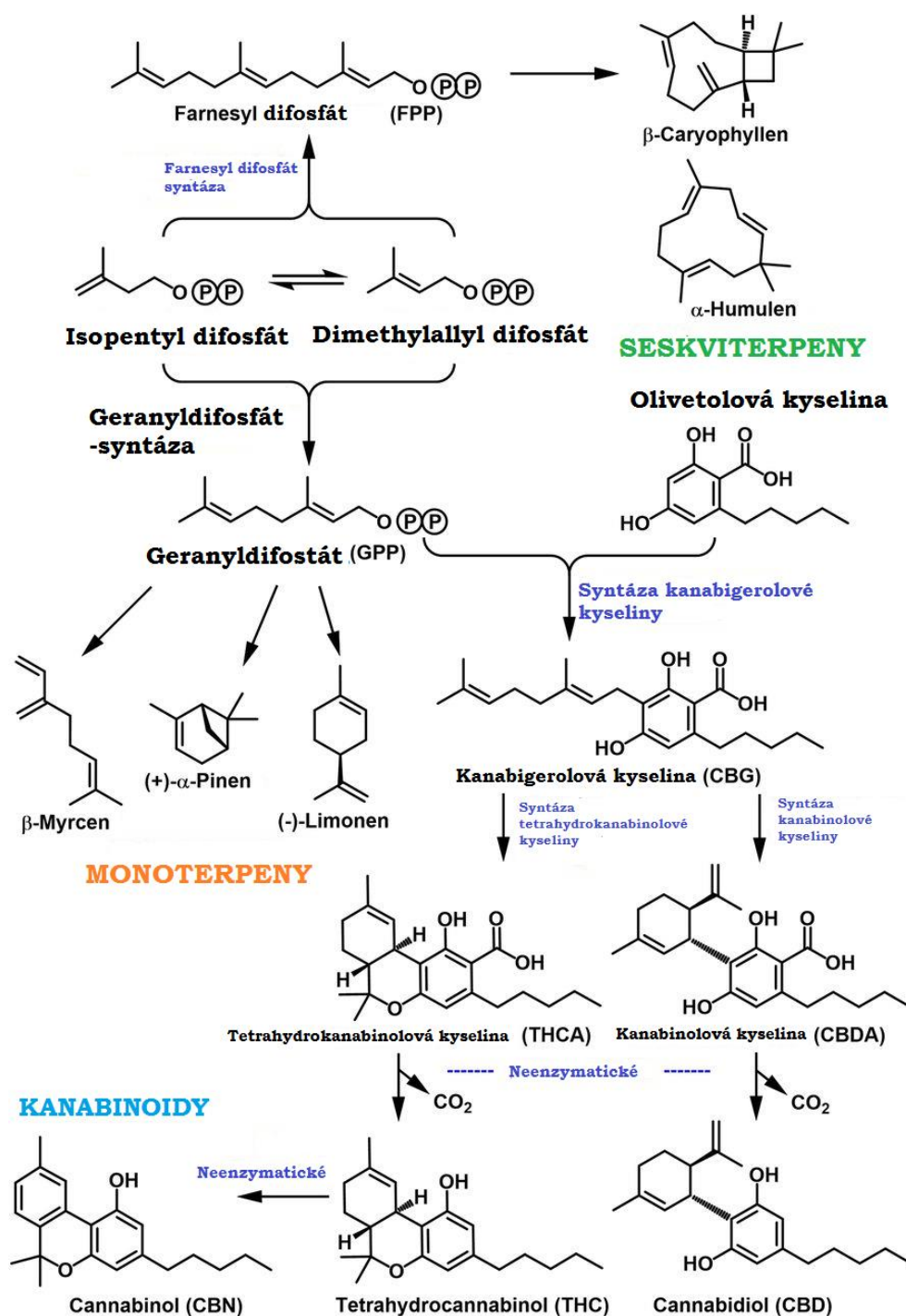


Obrázek 3: Květenství konopí a stopkované žláznaté trichomy. A) Apikální květenství genotypu Purple Kush, osm týdnů po začátku kvetení. B) Floretový klastr rostliny Lemon Skunk, pět týdnů po začátku kvetení. C) Sledované žláznaté trichomy na povrchu květů Finola pistillate (Booth et Bohlmann, 2019).

### 3.3.2 Syntetické dráhy

Kanabinoidy a terpenoidy mají společný biosyntetický původ. Biosyntéza významných kanabinoidů zahrnuje dvě přímé dráhy jejich prekurzoru. Z polyketidové dráhy vzniká kyselina olivetolová a meziprodukt mastných kyselin s krátkým řetězcem (hexanoyl-CoA). Methylerythritol-4-fosfátovou (MEP) cestou vzniká geranyldifosfát (GPP; obr. 4; Fellermeier et al. 2001; Taura et al. 2009; Gagne et al. 2012). Aromatická prenyltransferáza katalyzuje tvorbu kanabigerolové kyseliny z olivetolové kyseliny a GPP (Fellermeier et Zenk, 1998; Gagne et al., 2012). Tato cesta se pak větví opět k různým cyklickým sloučeninám, jako je tetrahydrokanabinolová kyselina (THCA), kanabidiolová kyselina (CBDA) a kanabichromanová kyselina (obr. 4; Sirikantaramas et al. 2005; Taura et al. 2007). Snížení metabolismu produktů těchto kyselin se tvoří neenzymatickým vystavením teple. Monoterpeny jsou většinou

odvozeny z dráhy MEP. Cytosolická/peroxisomální mevalonátová cesta je zdrojem prekurzorů seskviterpenů, nicméně vzájemná komunikace mezi oběma cestami byla také zjištěna (obr. 4; Hemmerlin et al. 2012). Terpenové syntázy katalyzují první krok v biosyntéze konkrétního terpenoidu z prekurzoru prenyldifosfátu vhodné délky řetězce. Doposud byly zjištěny monoterpenové syntázy (přijímající prekurzor C10) a seskviterpenové syntázy (prekurzor C15), které jsou zodpovědné za produkci asi šesti terpenoidů v konopí (obr. 4; Günnewich et al. 2007; Booth et al. 2017), přičemž mnoho dalších čeká na funkční charakterizaci.



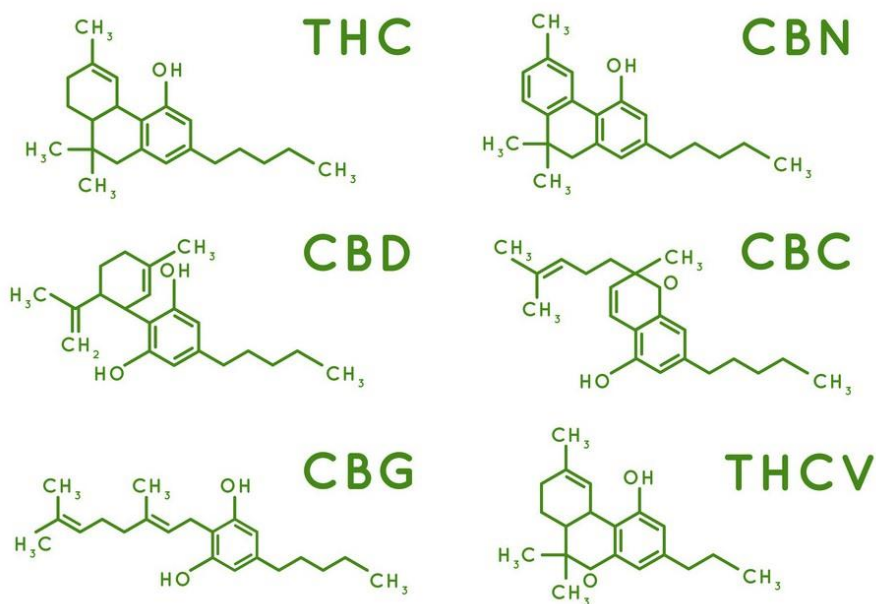
Obrázek 4: Společný původ biosyntetických drah kanabinoidů a terpenoidů. (Kruh P označuje fosfátové skupiny).



### 3.3.3 Kanabinoidy

Mechoulam & Gaoni definovali „kanabinoidy“ jako skupinu terpenofenolických sloučenin C<sub>21</sub> jedinečně produkovaných konopím (Mechoulam et Gaoni, 1967). Následný vývoj syntetických kanabinoidů (např. HU-210) tuto definici rozmazal, stejně jako objev endogenních kanabinoidů (např. anandamid), které (Di Marzo et Fontana, 1995) definovali jako „endokanabinoidy“. Pate tedy navrhl termín „fytoKANabinoidy“ pro označení terpenofenolických sloučenin C<sub>21</sub> produkovaných konopím (David W. Pate, 1999). FytoKANabinoidy vykazují velmi nízkou toxicitu pro savce a směsi kanabinoidů jsou méně toxické než čisté THC (Thompson et al. 1973).

Bioaktivní formy kanabinoidů vznikají z kyselých prekanabinoidů (THCA, CBDA, CBGA, CBCA) po dekarboxylační reakci indukované světlem nebo teplem za vzniku kanabigerolu (CBG),  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu (THC), kanabidiolu (CBD) nebo kanabichromenu (CBC). Mezi další kanabinoidy zjištěné ve vzorcích rostlin patří další oxidační produkt THC, kanabinol (CBN) a kanabinoidy vyrobené kondenzací geranyldifosfátu s variantou olivetolové kyseliny, divarinové kyseliny, která má místo pentylového postranního řetězce postranní řetězec propyl, vzniká z ní  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabivarin (THCV) (Richins et al., 2018; Swift et al., 2013). Chemickou strukturu těchto základních kanabinoidů můžete vidět na obrázku 3.



Obrázek 5: Chemická struktura šesti základních kanabinoidů

#### 3.3.3.1 THC

Většinu psychoaktivních a mnoho dalších farmakologických a terapeutických účinků konopí (*Cannabis Sativa*, L.) způsobuje  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol (THC) (Gaoni et Mechoulam, 1964). THC je nejběžnějším fytoKANabinoidem a vzniká v rostlině prostřednictvím alely dominující CBD (De Meijer et al., 2003). THC je částečný agonista na kanabinoidní receptor 1 (CB1) a kanabinoidní receptoru 2 (CB2) analogický s AEA a je základem mnoha jeho aktivit jako jsou psychoaktivní účinky, analgetikum, svalové relaxancium a antispasmodikum (Pacher

et al., 2006). Dále je to bronchodilatans (Williams et al., 1976), neuroprotektivní antioxidant (Hampson et al., 1998), antipruritikum (proti svědění) u cholestatického onemocnění jater (Neff et al., 2002) a má 20krát vyšší protizánětlivou aktivitu než aspirin a dvakrát vyšší než hydrokortizon (Evans, 1991a). THC pravděpodobně zabraňuje potenciálnímu útlumu inhibice COX-1 nebo COX-2 (cyklooxygenáza), protože taková aktivita je zaznamenána pouze při koncentracích daleko vyšších než terapeuticky dosažených koncentracích (Guy et Stott, 2005). (E. B. Russo, 2011).

### 3.3.3.2 CBD

Kanabidiol (CBD) je po THC dalším nejlépe studovaným fytoKANABINOIDEM. Výzkum CBD je poněkud paradoxní, vzhledem k tomu, že jeho koncentrace jsou u léčebných odrůd konopí výrazně nižší než u technických kultivarů (Turner et al., 1980). CBD má účinky proti úzkosti (A. W. Zuardi et al., 1982), antipsychotické výhody (A. W. . Zuardi et al., 1995), moduluje metabolismus THC blokováním jeho přeměny na více psychoaktivní 11-hydroxy-THC (Bornheim et Grillo, 1998) a má výrazné protizánětlivé a imunomodulační účinky (Malfait et al., 2000; E. B. Russo et al., 2003)

CBD má sedativní vlastnosti (ELISALDO A. CARLINI et CUNHA, 1981) a klinická studie ukázala, že snižuje úzkost a další nepříjemné psychologické vedlejší účinky vyvolané čistým THC (A. W. Zuardi et al., 1982). Zvyšuje aktivitu dopaminu, slouží jako inhibitor absorpce serotoninu a zvyšuje aktivitu norepinefrinu (Banerjee et al., 1975; Poddar et Dewey, 1980). CBD chrání neurony z toxicity glutamátu a má silné antioxidační vlastnosti (účinnější než askorbát a alfa-tokoferol) (Hampson et al., 1998; Hampson AJ et al., 2000).

CBD v konopném kouři může vysvětlovat, proč jeho vdechování způsobuje menší podráždění a zánět dýchacích cest než vdechování čistého THC (Tashkin et al., 1977). CBD dodává analgezií (účinněji než THC), inhibuje erytém (mnohem více než THC), blokuje aktivitu cyklooxygenázy (COX) s větší maximální inhibicí než THC a blokuje lipoxygenázu (enzym, který produkuje leukotrieny provokující astma), opět efektivněji než THC (Evans, 1991a). Myši se zánětlivou, kolagenem indukovanou, artritidou (myší model pro revmatoidní artritidu) dostaly orálně CBD (5 mg/kg denně) a vykazovaly klinické zlepšení a léčba účinně blokovala progresi artritidy (Malfait et al., 2000). CBD ničí bakterie a houby s vyšší účinností než THC (H. N. ElSohly et Turner, 1982; John McPartland, 1984; van Klingereren et ten Ham, 1976).

### 3.3.3.3 CBN

Kanabinol (CBN) je produkt degradace THC (Turner et al., 1980), vyskytuje se nejčastěji ve starších konopných produktech. CBN zesiluje účinky THC u člověka (Musty et al., 1976), přesto působí proti účinkům THC u myši (Formukong et al., 1988). CBN zvyšuje plazmatické koncentrace folikuly stimulujícího hormonu folitropinu a zvyšuje produkci testikulárního testosteronu (Dalterio et al., 1985). CBN má některé vlastnosti společné s CBD, například má antikonvulzivní aktivitu (Turner et al., 1980) a protizánětlivou aktivitu (Evans, 1991b). CBN má afinitu k receptorům CB1 a signály jako agonista. CBN má trojnásobně vyšší afinitu

k receptorům CB2 než THC (Showalter et al., 1996), takže může více ovlivňovat buňky imunitního systému než centrální nervový systém (Klein et al., 1998). (J. M. McPartland et Russo, 2012)

#### 3.3.3.4 CBC

Kanabichromen (CBC) je čtvrtý hlavní kanabinoid, který se vyskytuje převážně v tropických kmenech rostlin konopí. Až do poloviny 70. let byl CBC často mylně označen jako CBD, protože CBC a CBD mají téměř stejnou retenční dobu v plynové chromatografii. Stejně jako CBD, CBC snižuje zánět (Wirth et al., 1980) a poskytuje analgetické účinky (Davis et Hatoum, 1983). CBC inhibuje syntézu prostaglandinů in vitro, ale méně než CBD nebo THC (Burstein et al., 1973). CBC vykazuje silnou antibakteriální aktivitu a mírnou antifungální aktivitu, lepší než THC a CBD ve většině případů (H. N. ElSohly et Turner, 1982). CBC také uklidňuje psy a snižuje svalovou koordinaci u potkanů, ale u opic a lidí nezpůsobuje žádnou kanabimimetickou aktivitu (Turner et al., 1980). Společné podávání CBC snižuje dávku LD50 THC u myší (Hatoum et al., 1981).

#### 3.3.3.5 CBG

Kanabigerol (CBG) je biosyntetický prekurzor CBC, CBD a THC, a je přítomen pouze v menších množstvích. CBG se ve srovnání s THC nazývá „neaktivní“, ale CBG má mírnou afinitu k receptorům CB1, přibližně stejnou jako CBD (Devane et al., 1988). V mozcích potkanů CBG inhibuje příjem serotoninu a norepinefrinu, méně účinně než CBD a THC, ale CBG inhibuje příjem GABA účinněji než CBD a THC (Banerjee et al., 1975). CBG působí jako analgetikum (účinněji než THC), inhibuje erytém (mnohem více než THC) a blokuje lipoxygenázu, opět účinněji než THC (přehled Evans 1991). CBG má také antibakteriální vlastnosti (Mechoulam et Gaoni, 1965). Jeho aktivita proti grampozitivním bakteriím, mykobakteriím a houbám je lepší než aktivita THC, CBD a CBC (H. N. ElSohly et Turner, 1982). CBG inhibuje růst buněk lidského orálního epiteloidního karcinomu (Baek et al., 1998).

#### 3.3.3.6 THCV

Tetrahydrokanabivarin (THCV) je propylový analog THC, který se primárně objevuje v odrůdách konopí indica a afghanica (Merkus, 1971), dagga z Jižní Afriky (Boucher et al., 1977), a v rostlinách kultivovaných ze semen ze Zambie (PITTS et al., 1992). THCV má pouze 20–25% psychoaktivní působení THC (Hollister, 1974). Má rychlejší nástup účinku než THC (Gill et al., 1970) a má kratší trvání (Clarke, 1998). THCV je zajímavý z lékařsko-právního hlediska, protože byl navržen jako biochemický marker nedovoleného užívání konopí, není totiž metabolitem Marinolu® (syntetického THC) (M. A. ElSohly et al., 1999).

#### 3.3.3.7 Rozdělení chemotypů na základě obsahu kanabinoidů

Na základě rozmanitosti obsahu kanabinoidů bylo popsáno pět jedinečných chemotypů: chemotyp I zahrnuje kmeny s primárně THC, chemotyp II zahrnuje kmeny s

podobnou úrovní CBD a THC, chemotyp III zahrnuje kmeny konopí prakticky bez THC a primárně CBD; chemotypy IV a V jsou méně časté a zahrnují kmeny bez THC a primárně s CBG a kmeny bez kanabinoidů (Richins et al., 2018).

### 3.3.4 Terpenoidy

Terpenoidy pocházejí z opakující se jednotky izoprenu (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>). Dělíme je na monoterpenoidy (s kostrou C<sub>10</sub>), seskviterpenoidy (C<sub>15</sub>), diterpenoidy (C<sub>20</sub>) a triterpenoidy (C<sub>30</sub>). Konečná struktura terpenoidů se pohybuje od jednoduchých lineárních řetězců po složité polycyklické molekuly a mohou obsahovat alkohol, ether, aldehyd, keton, nebo esterické funkční skupiny (J. M. McPartland et Russo, 2012; Turner et al., 1980)

Vůně konopí je zvláštností této rostliny. Jeho aroma totiž nepochází z terpenofenolických kanabinoidů, ale z těkavějších monoterpenů a seskviterpenů (Lehmann et Brenneisen, 1995). Podle (Turner et al., 1980) bylo u konopí identifikováno 58 monoterpenů a 38 seskviterpenů. Dnes jich je identifikováno již okolo 150 (Ujváry et Hanuš, 2016). Pomocí parní destilace je možné většinu těchto složek koncentrovat na silici. Biochemický profil terpenoidů v dané rostlině je dán více geneticky než environmentálně (Franz et Novak, 2010).

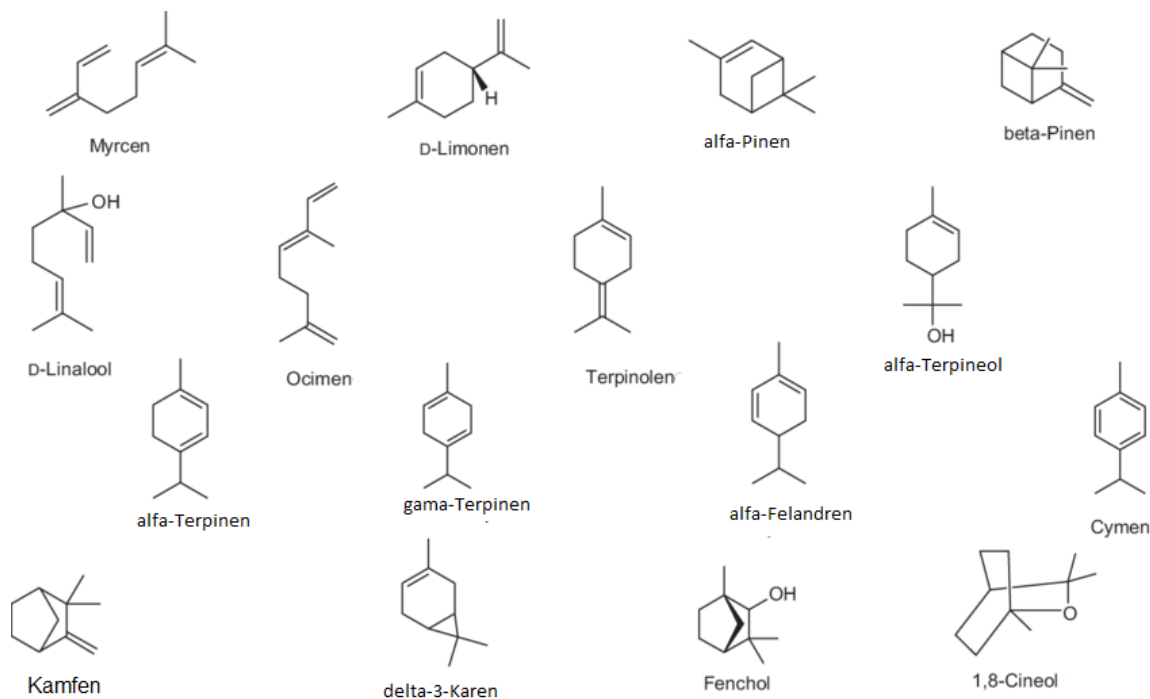
Terpenoidní složky konopí pravděpodobně také významně přispívají ke klinickým účinkům konopí a navíc mají srovnatelný bod varu jako psychoaktivní THC (E. B. Russo et al., 2003). Mezi jeho terpeny patří myrcen, silné analgetikum (RAO et al., 1990) a protizánětlivá látka (Lorenzetti et al., 1991), beta-karyofylen, další protizánětlivá látka (Basile et al., 1988) a žaludeční cytoprotektivum (Tambe et al., 1996), limonen, silné inhalační antidepresivum a imunitní stimulátor (Komori et al., 1995) a antikarcinogenum (Pamela L. Crowell, 1999), a alfa-pinen, protizánětlivá látka (Gil et al., 1989) a bronchodilatátor (Jennette et Falk, 1990). Zajímavostí je, že detekční psi necítí psychoaktivní THC, ale jsou schopni cítit seskviterpenový karyofylen (Stahl et Kunde, 1973).

Stále se debatuje o relativní důležitosti nebo o nedostatku terpenoidů v konopí pro farmakologické účinky rostliny. Přestože se však terpenoidy v rostlině i v extraktu vyskytují ve zdánlivě nízkých koncentracích, ukázalo se, že jsou účinné: malá množství v okolním vzduchu vyvolávají výrazné účinky na chování ke zvýšení nebo snížení úrovně aktivity u hlodavců, i když jsou sledované hladiny v séru nízké nebo zanedbatelné (Buchbauer et al., 1993). Jejich fyziologické mechanismy se odehrávají zejména v centrální nervové soustavě, což lze připsat jejich lipofilitě, a zahrnují mimo jiné účinky na iontové kanály, neurotransmitery, odorant a chuťové receptory (Adorjan et Buchbauer, 2010). Terpenoidy, zejména monoterpenoidy, jsou vysoce biologicky dostupné inhalací (Falk et al., 1991; Filipsson et al., 1993; Jennette et Falk, 1990).

Ve třech studiích byly přezkoumány pesticidní vlastnosti konopí, které lze přičíst jeho terpenoidnímu obsahu (J. M. McPartland, 1997; JM McPartland et al., 2000; D.W. Pate, 1994). Bylo prokázáno, že silice z *Eugenia dysenterica* má významné inhibiční účinky na kmeny *Cryptococcus neoformans* izolované od pacientů s HIV s kryptokokovou meningitidou (O. F. Fernandes et al., 2000). Klíčové složky této silice byly stejné jako u konopí: β-karyofylen, α-

humulen,  $\alpha$ -terpineol a limonen (J. M. McPartland et Russo, 2012). Buchbauer et al. prokázali, že 20–50 mg silice v okolním vzduchu v myších klecích vedlo k měřitelným změnám v chování, hladinách v séru a ve vazbě na kortikální buňky (Buchbauer et al., 1993).

### 3.3.4.1 MONOTERPENY



Obrázek 6: Struktura monoterpenů Cannabis sativa (E. B. Russo et Marcu, 2017)

#### 3.3.4.1.1 $\beta$ -myrcen

Myrcen, konkrétně  $\beta$ -myrcen, necyklický monoterpen, je nejvíce hojný terpenoid produkovaný konopím. Je známý jako aktivní sedativní látka chmele a citronové trávy, nachází se také v bazalce, mangu a v jeho jmenovci, *Myrcia sphaerocarpa*, což je brazilský léčivý keř, který se tradičně používá k léčbě cukrovky, průjmů, úplavice a hypertenze (Ulbricht, 2011). Při použití v kosmetice a v potravinách je vůně myrcenu zemitá, ovocná a hřebíčkovitá, ve vyšších koncentracích je štiplavá. Myrcen synergizuje aktivity terpenů a dalších sloučenin různými způsoby. Jedním z mechanismů, které by bylo u konopí obzvláště důležité, je jeho účinek na propustnost buněčných membrán, zejména hematoencefalické bariéry, což zvyšuje transport kanabinoidů do mozku. Prozkoumání literatury však ukazuje na nedostatek pevných údajů týkajících se transportu mozku. Ukázalo se, že myrcen zvyšuje transdermální absorpci (Schmitt et al., 2009). Má významný analgetický účinek, který je blokován působením naloxonu, opioidního antagonisty, což naznačuje mechanismus účinku prostřednictvím opioidního receptoru (RAO et al., 1990). Nedostatek afinity myrcenu k opioidním receptorům však ukazuje na alfa 2-adrenoreceptor, který stimuluje uvolňování endogenních opiátů. Na rozdíl od morfinu nebyla po opakovaném podávání potkanům pozorována žádná tolerance (Lorenzetti et al., 1991). Při velmi vysokých dávkách byl myrcen u myši sedativem srovnatelným s fenobarbitalem (Do Vale et al., 2002), účinek byl zvýšen současným podáváním

citralu, což je směs dalších terpenů. Al-Omari (2007) prokázal, že myrcen zlepšil glukózovou toleranci u diabetických potkanů, tento účinek byl srovnatelný s metforminem bez vlivu na hladinu glukózy u normálních potkanů. Myrcen také prokázal silné protizánětlivé a antikatabolické účinky v modelu lidské chondrocytové osteoartrózy (Rufino et al., 2015). Zánět, který je příčinou mnoha nemocí, je s myrcenem předmětem širokého spektra současného výzkumu (Hartsel et al., 2016).

#### 3.3.4.1.2 d-limonen

Limonen je jedním z nejhojnějších terpenů v konopí a v silici ho lze nalézt v koncentracích až 16 %. Limonen, který je všudypřítomný v citrusové kůře, je monoterpen, který se běžně používá v parfémtech, čistících prostředcích pro domácnost, potravinách a léčivech. Limonen má četné léčivé výhody prokázané ve studiích na lidech a zvířatech. Patří mezi řadu rostlinných silic, u nichž bylo zjištěno, že mají antioxidační a protirakovinné vlastnosti (Aggarwal et al. 2018). Anxiolytické účinky v modelu myšního bludiště byly srovnatelné s diazepamem, ale nebyly antagonistovány flumazenilem, což znamená mechanismus nonbenzodiazepinu (Lima et al., 2013). To je v rozporu s předchozími výsledky, které také prokázaly antidepresivní aktivitu cestou receptoru 5-HT<sub>1A</sub> (Komori et al., 2006). Limonen má protizánětlivé účinky na modelech osteoartrózy (Rufino et al., 2015) a astmatu (Hirota et al., 2010, 2012). Bylo pozorováno několik způsobů protinádorové aktivity, včetně chemoprevence (P. L. Crowell et Gould, 1994). Limonen je metabolizován na perillylalkohol, který je také předmětem mnoha studií souvisejících s rakovinou (Hartsel et al., 2016; Prates Ong et al., 2012). (Komori et al., 1995) použili gel citrusové vůně s limonenem a dosáhli významného antidepresivního účinku u lidí, čímž se u některých pacientů odstranila potřeba pokračování standardní léčby. Tyto údaje by silně podporovaly prokazatelnou klinickou roli terpenoidů konopí.

#### 3.3.4.1.3 D-linalool

Linalool je nocyklický monoterpenoid, běžně se vyskytující v levanduli (*Lavandula spp.*), růži (*Rosa spp.*) a v neroli oleji (z *Citrus aurantium*). Obvykle tvoří 5 % nebo méně konopné silice (Ross et Elsohly, 1996). Linalool přesto vykazuje silnou biologickou aktivitu. (Buchbauer et al., 1993) zkoumali sedativní účinky více než 40 terpenoidů po inhalaci myši; linalool byl nejsilnější a po 1 hodině inhalace snížil pohyblivost myši o 73 %. Studie prokázala, že další terpenoidy nalezené v konopí, jako je citronellol a  $\alpha$ -terpineol, jsou při inhalaci také hluboce sedativní, dokonce i v nízkých koncentracích. Kromě toho jsou kombinace těchto terpenoidů (např. Neroli olej) synergické ve svých sedativních účincích. Tyto terpenoidy mohou zmírnit úzkost vyvolanou čistým THC. Inhalace takových terpenoidů má také antidepresivní účinek (Komori et al., 1995; J. M. McPartland et Russo, 2012).

#### 3.3.4.1.4 $\beta$ -Ocimen

Ocimen je jedním z nejběžnějších monoterpenů vyskytujících se v přírodě. V oblasti botanické medicíny existuje asociace  $\beta$ -ocimenu v silici s antikonvulzivní aktivitou, antifungální aktivitou, protinádorovou aktivitou a rezistencí vůči škůdcům (L. M. Bomfim et al., 2016; Cascone et al., 2015; Sayyah et al., 2004). Ocimen je také těkavý feromon důležitý pro sociální regulaci včelstev. Obchodní aplikace využití této přitažlivosti k výrobě „konopného medu“ nezmeškal ani konopný průmysl ve Spojených státech, a následně donucovací orgány k odhalování nelegálních drog „trénovanými včelami“, které byly navrženy jako náhrada čichajících psů v roce 2015 (Maisonnasse et al., 2010; Schott et al., 2015).

Významný obsah ocimenu v konopí hlásí konopné laboratoře v Kalifornii a ve státě Washington (Elzinga S et al., 2015). Ocimen je také hlavní součástí silic konopných odrůd vyvinutých mezinárodním producentem konopí pro lékařství, Bedrocan, který dodává standardizované konopí do lékáren v Evropě (J. Fishedick et al., 2010). Účinky a asociace současného podávání kanabinoidů a ocimenu zůstávají nejasné, ale vyžadují výzkum (E. B. Russo et Marcu, 2017).

#### 3.3.4.1.5 Pinen ( $\alpha$ -Pinen a $\beta$ -pinen)

$\alpha$ -Pinen, bicycklý monoterpenoid, byl účinný v prevenci akutních zánětlivých stavů v modelu plantárního edému vyvolaného karagenanem (Gil et al., 1989). Farmakokinetická studie inhalovaného  $\alpha$ -pinenu u lidí prokázala 60% absorpce a relativní bronchodilatační účinek (Jennette et Falk, 1990). Po 1 hodině inhalace alfa-pinen způsobil 13,8% zvýšení míry motility myší (Buchbauer et al., 1993). Alfa-pinen inhiboval acetylcholinesterázu v různých studiích (J. M. Mcpartland et Pruitt, 1997; Perry et al., 1996), což naznačuje užitečnost v klinické léčbě Alzheimerovy choroby. Antibiotické vlastnosti  $\alpha$ -pinenu,  $\alpha$ -terpineolu a terpinen-4-olu byly prokázány proti *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* a *Propionibacterium acnes* (Raman et al., 1995).  $\alpha$ -pinen a jeho izomer  $\beta$ -pinen byly oba cytotoxické in vitro proti Hep-G2 (lidský hepatocelulární karcinom) a Sk-Mel-28 (lidský melanom) nádorovým buněčným liniím (J. M. McPartland et Russo, 2012; Setzer et al., 1999).

#### 3.3.4.1.6 Terpinen ( $\alpha$ -Terpinen a $\gamma$ -Terpinen)

$\gamma$ -Terpinen je cycklý monoterpen společný pro *Eucalyptus spp.* a pro silici římského kmínu (*Cuminum cyminum*, 32%), zatímco v konopí je minoritní složkou. U myší perorální předběžná léčba dávkou 25–50 mg / kg (ekvivalent 2–4 mg / kg člověka) inhibovala extravazaci tekutin v modelu mikrovaskulární permeability kyseliny octové, snížila peritonitidu po karagenanu, migraci neutrofilů a produkci interleukinu-1 $\beta$  a TNF- $\alpha$  oproti kontrole, stejně jako zánět plic po akutním poranění, což ukazuje na široké protizánětlivé účinky (Ramalho et al., 2015).  $\gamma$ -Terpinen v nedávném experimentu prokázal malou antioxidační nebo antiproliferativní aktivitu (Fitsiou et al., 2016).

$\alpha$ -Terpinen je hlavní složka oleje z čajovníku (*Melaleuca alternifolia*, 13%) a nachází se v nízkých koncentracích i v konopí. Inhiboval oxidaci LDL a kyseliny linolové a byl účinný jako zachycovač radikálů DPPH (Tisserand et Young, 2014). Prokázal mírnou aktivitu jako synergent

k diminazen-aceturátu při léčbě *Trypanosoma evansi*, protozoálního patogenu koní a jiných zvířat (Baldissera et al., 2016).

#### 3.3.4.1.7 Kamfen

Kamfen je cyklický monoterpen běžný pro jehličnany, zejména douglasky (*Pseudotsuga menziesii*), a je přítomen v mnoha genotypech konopí v malých koncentracích. V masti s mentolem a dalšími silicemi snižoval kamfen experimentálně vyvolaný bronchospasmus u zvířat, což naznačuje možnou aplikaci u lidské chronické obstrukční plicní nemoci (E. B. Russo et Marcu, 2017; Schafer et Schafer, 1981).

#### 3.3.4.1.8 1,8-Cyneol (Eukalyptol)

1,8-Cyneol, bicyklický monoterpenoid, je minoritní složkou konopí a hlavní složkou silice eukalyptu. Studie ukazují, že inhalace 1,8-cineolu zvyšuje průtok krve mozkem a zvyšuje kortikální aktivitu (Nasel et al. 1994). Funkce mozku se zvyšuje podáváním terpenoidů které zlepšují průtok krve mozkem, podobně jako ginkgolidy v-Jinanu dvoulaločném (*Ginkgo biloba*) (Ethan Russo, 2001). Obdobně se po vdechování konopného kouře zvyšuje průtok krve mozkem a toto zvýšení průtoku nesouvisí s hladinami THC (Mathew et Wilson, 1993). Stimulační účinek na pohyb krys byl prokázán použitím silice z rozmarýnu, které je bohatá na 1,8-cineol a má podobný terpenový profil jako konopí (Kovar et al., 1987). Antinociceptivní (působící proti vedení bolestivých podnětů) a protizánětlivé účinky 1,8-cineolu byly prokázány ve vysokých dávkách u potkanů (Santos et Rao, 2000). Analgetický účinek silice byl prokázán v jiné studii na zvířatech a koreloval s koncentrací 1,8-cineolu (S. Aydin et al., 1999; J. M. McPartland et Russo, 2012).

1,8-Cineol také prokázal antibakteriální aktivitu proti *Bacillus subtilis*, a protiplísňové vlastnosti proti *Trichophyton mentagrophytes*, *Cryptococcus neoformans* a *Candida albicans* (Hammerschmidt et al., 1993). Další testy prokázaly aktivitu této složky silice proti *Candida albicans* a *Escherichia coli* a bakteriostaticitu proti *Staphylococcus aureus* (Carson et Riley, 1995). Ve studii na potkanech zabránil 1,8-cineol pohlavnímu přenosu viru Herpes simplex typu 2 (HSV-2). HSV-2 je často komorbidní s HIV a jeho prevence byla navržena jako jedna z metod snížení rizika přenosu HIV (Gwanzura et al., 1998). (PERRY et al., 2000) prokázali, že 1,8-cineol byl inhibitorem erytrocytů acetylcholinesterázy u lidí, ale že silice ze *Salvia lavandulaefolia* obsahující 1,8-cineol a další terpenoidy vytvořila synergický účinek inhibice acetylcholinesterázy, což naznačuje možné použití v klinické léčbě Alzheimerovy choroby. Podobný mechanismus může fungovat i v případě silice z konopí, protože má velmi podobné složky (J. M. McPartland et Russo, 2012).

#### 3.3.4.1.9 Terpeneol ( $\alpha$ -Terpeneol, terpinen-4-ol a 4-terpeneol)

$\alpha$ -Terpeneol, terpinen-4-ol a 4-terpeneol jsou tři blízké příbuzné monoterpenoidy. Inhalace  $\alpha$ -terpeneolu snížila motilitu myši o 45% (Buchbauer et al., 1993). (Burits et Bucar, 2000) prokázali, že 4-terpeneol vykazuje vychytávání radikálů a antioxidační vlastnosti. Terpinen-4-ol,  $\alpha$ -terpeneol a  $\alpha$ -pinen prokázaly antibiotické vlastnosti závislé na dávce proti *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* a *Propionibacterium acnes* (Raman et al., 1995).



Podobné studie prokázaly antimikrobiální aktivitu proti širokému spektru patogenních organismů, kromě *Pseudomonas* (Carson et Riley, 1995). (Campbell et al., 1997) prokázali mírný antimalarický účinek proti dvěma kmenům *Plasmodium falciparum* silicí s hlavními složkami  $\alpha$ -terpineolem a  $\alpha$ -karyofylenem (J. M. McPartland et Russo, 2012).

#### 3.3.4.1.10 Borneol

Borneol, bicyklický monoterpenoid, byl testován v ořechovém oleji jako externí látka na léčbu hnisavého zánětu středního ucha (Liu, 1990), ukázala se jako 98% účinná ( $P < 0,001$ ), (ve větší míře než neomycin) a bez toxicity (J. M. McPartland et Russo, 2012).

#### 3.3.4.1.11 p-Cymen

Cyklický monoterpen, běžný pro tymián (*Thymus vulgaris*, L.) (27,4%), ale minoritní složka v konopí, p-cymen byl aktivní proti *Bacteroides fragilis*, *C. albicans* a *Clostridium perfringens* (Carson et Riley, 1995). U myši působil sedativně při obsahu 0,04 mg ve vzduchu, což snížilo motorickou aktivitu myši na 47,3% výchozí hodnoty (Ito et Ito, 2013). Navíc statisticky významně snížil svíjení vyvolané kyselinou octovou a obě fáze bolesti vyvolané formalinem u myši při dávce 50 mg / kg (Guimarães et al., 2013). Fitsiou et al. prokázali malý antioxidační nebo antiproliferativní účinek (Fitsiou et al., 2016).

#### 3.3.4.1.12 Pulegon

Pulegon, monocyklický monoterpenoid, je minoritní složkou konopí (Turner et al., 1980). Vyšší koncentrace pulegonu se nacházejí v rozmarýnu (*Rosmarinus officinalis*). Pulegon může zmírnit hlavní vedlejší účinek THC-ztrátu krátkodobé paměti. THC způsobuje deficit acetylcholinu (ACh) v hipokampu. Deficit ACh v hipokampu se vyskytují také u lidí s Alzheimerovou chorobou. Pacienti s Alzheimerovou chorobou mohou být léčeni takrinem (Cognex®), což je lék, který zvyšuje aktivitu ACh inhibicí acetylcholinesterázy (AChE). Takrin skutečně blokoval ztrátu paměti, kterou vyvolalo THC u potkanů. Pulegon vykazuje stejnou aktivitu jako takrin, jako je inhibice AChE (Miyazawa et al., 1997). Další konopné terpenoidy také poskytují inhibici AChE, včetně limonenu, oxidu limonenu,  $\alpha$ -terpinenu,  $\gamma$ -terpinenu, terpinen-4-olu, karvakrolu, l- a d-karvonu, 1,8-cineolu, p-cymenu, fenchonu, a pulegon-1,2-epoxidu (Perry et al. 1996) Pulegon také prokázal významné sedativní a antipyretické vlastnosti ve studii na potkanech (Ortiz de Urbina et al. 1989).

#### 3.3.4.1.13 Terpinolen

Terpinolen je cyklický monoterpen, společný pro *Pinus spp.*, silice pastináku (*Pastinaca sativa*, L.) obsahuje až 69 % (Tisserand & Young, 2014). Je běžnou součástí některých komerčních konopných genotypů (Giese et al., 2015), jeho přítomnost je považována za charakteristickou pro „ssp. *sativa*“ typy (Hazekamp et al., 2016).

Bylo prokázáno, že terpinolen brání oxidaci LDL, což je zajímavé pro léčbu aterosklerózy a onemocnění koronárních tepen (Graßmann et al., 2005). U myši byl sedativní v dávce 0,1 mg, což snížilo motorickou aktivitu na 67,8 % (Ito et Ito, 2013). Ale díky účinkům inhibice cholinesterázy v přítomnosti THC, účinek měřený pomocí IC50 při 156,4  $\mu\text{g/ml}$  (Bonesi et al.,

2010), by mohl naopak mít povzbuzující účinek. Při extrémním dávkování (>50 mg/l) terpinolen prokázal nepatrně vyšší antiproliferativní účinky proti neuroblastomu ve srovnání s neuronálními buněčnými liniemi (E. Aydin et al., 2013) Terpinolen je údajně také protiplísňový a larvicidní (E. Aydin et al., 2013; E. B. Russo et Marcu, 2017)

#### 3.3.4.1.14 $\alpha$ -Felandren

Cyklický monoterpen,  $\alpha$ -felandren, je v přírodě velmi rozšířený. Tvoří 42 % kadidlové silice (*Boswellia sacra*) (Tisserand & Young, 2014). Inhiboval cholinesterázu s IC50 120,2  $\mu\text{g/ml}$  (Bonesi et al., 2010). Několik studií na myších (Lima et al., 2013) prokázalo antinociceptivní účinky: svíjení břicha vyvolané kyselinou octovou, obě fáze formalinového testu, injekce kapsaicinu, injekce glutamátu a injekce karagenanu. Účinky byly blokovány více látkami, což naznačuje mediaci glutamatergickými, opioidními, nitrergními, cholinergními a adrenergními mechanismy (E. B. Russo et Marcu, 2017).

#### 3.3.4.1.15 $\gamma$ -Kadinen

Bicyklický seskviterpen, i když je častější u jiných silic, se nachází v nízké koncentraci v některých genotypech konopí (Arno Hazekamp et al., 2016). Kadinen prokázal larvicidní aktivitu proti *Anopholes stephensi*, vektoru malárie (LC50 [smrtelná koncentrace] 8,23  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), *Aedes aegypti*, vektoru dengue (LC50 9,03  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) a *Culex quinquefasciatus*, vektoru filariózy (LC50 9,86  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) (Govindarajan, Rajeswary, et Benelli, 2016).

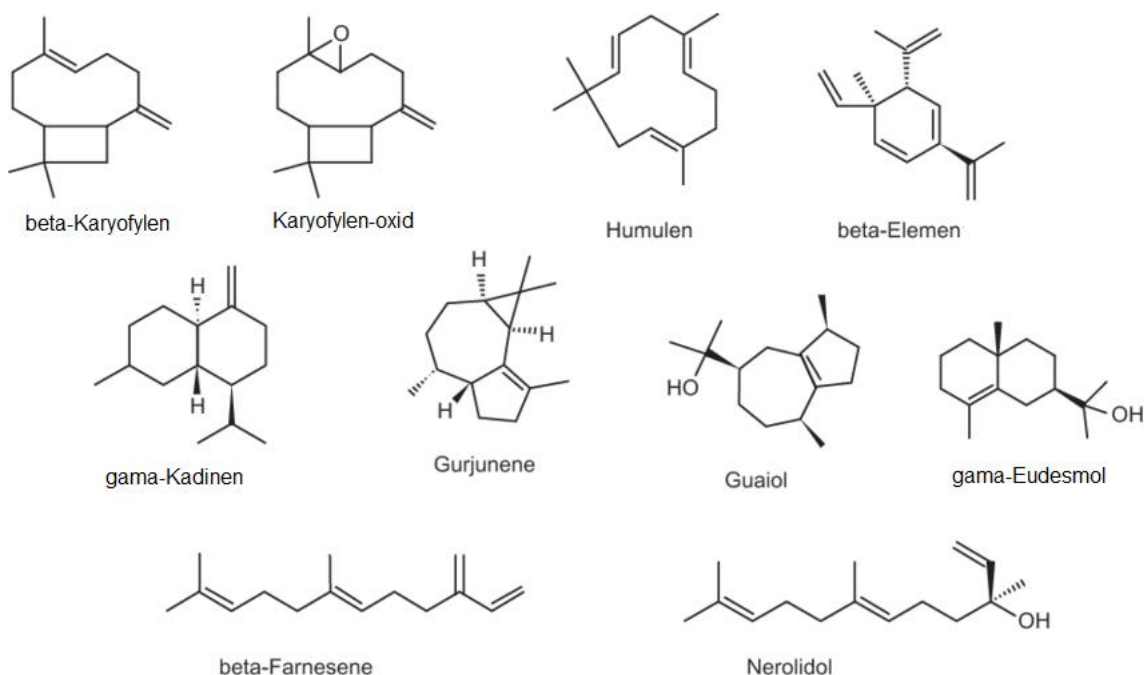
#### 3.3.4.1.16 $\Delta$ -3-Karen

Bicyklický monoterpenoidní alken, který je nejvíce spojován s terpentýnem z jehličnanů, je také převládající v bílém pepři (*Piper nigrum*, 25%) (Tisserand & Young, 2014), ale v konopí se vyskytuje v nízké koncentraci. Byl účinný v prevenci akutních zánětlivých stavů v modelu plantárního edému vyvolaného karagenanem (Gil et al., 1989; J. M. McPartland et Russo, 2012).

#### 3.3.4.1.17 Fenchol

Bicyklický monoterpenoid, fenchol (nebo fenylalkohol) je příchuťová přísada schválená FDA a hodnocená GRAS podle FEMA (Bhatia et al., 2008). Perorální dávky nad 2 g / kg byly u potkanů fatální, což se projevilo letargií, ataxií, ochablostí a kómatem. Aplikace na lidskou kůži byla bez pozorovatelného účinku. Je běžný u bazalky (*O. basilicum*, L.) a u kalifornských konopných genotypů (Giese et al., 2015), ale v nízkých koncentracích, takže by uvedená toxicita byla velmi nepravděpodobná (E. B. Russo et Marcu, 2017).

### 3.3.4.2 SESKVITERPENY



Obrázek 7: Seskviterpeny nacházející se v konopí (E. B. Russo et Marcu, 2017).

#### 3.3.4.2.1 $\beta$ -karyofylen

$\beta$ -Karyofylen se vyznačuje tím, že je první známým „dietním kanabinoidem“, běžnou složkou potravin, která má status GRAS (obecně uznávaný jako bezpečný) a je schválena FDA pro použití v potravinách.  $\beta$ -karyofylen je primární seskviterpen přispívající ke kořenitosti černého pepře. Je také hlavní složkou hřebíčku, chmele, rozmarýnu, copaiba a konopí. Byla to jedna z prvních sloučenin nalezených v konopí kromě THC, CBD a CBN, u nichž se prokázalo, že se vážou přímo na endokanabinoidní receptory (Gertsch, 2008). Ve skutečnosti byla jednou z prvních sloučenin pocházejících z konopí se zásadně odlišnou strukturou od klasických kanabinoidů, které interagují s endokanabinoidním systémem u lidí. Je známo, že  $\beta$ -karyofylen se selektivně váže na receptor CB2, proto je někdy také klasifikován jako atypický kanabinoid (Gertsch, Pertwee, et Di Marzo, 2010). Jak je popsáno v předchozí kapitole, CB1 receptor je zodpovědný za psychoaktivní účinky spojené s určitými kanabinoidy (např. THC). Avšak CB2 receptor se nachází zejména v periferních tkáních v těle, má potenciál pro léčbu zánětu, bolesti, aterosklerózy a osteoporózy (Gertsch, 2008; Gertsch et al., 2008). Nyní se ukázalo, že  $\beta$ -karyofylen je prospěšný při kolitidě (Bento et al., 2011), osteoartritidě (Rufino et al., 2015), cukrovce (Basha et Sankaranarayanan, 2014), mozkové ischemii (Chang et al., 2013), úzkosti a depresích (Bahi et al., 2014), jaterní fibróze (Calleja et al., 2013; Mahmoud et al., 2014) a při Alzheimerě chorobě (Cheng et al., 2014). Ve studiích s rakovinou prokázal  $\beta$ -karyofylen synergii s chemoterapeutickým lékem Paclitaxel na lidských buněčných liniích nádorů a samotný stimuluje apoptózu a potlačuje růst nádoru (Legault et Pichette, 2007). V modelu *Caenorhabditis elegans*  $\beta$ -karyofylen moduloval geny související se stresem a prodlužoval životnost organismu (Pant et al., 2014). Důležité je, že se ukázalo, že je při orálním užití

biologicky dostupný, to by poskytlo významný léčivý přínos perorálním konopným přípravkům (Hartsel et al., 2016).

U potkanů byl zkoumán žaludeční cytoprotektivní účinek beta-karyofylenu. Perorální podávání beta-karyofylenu potkanům významně inhibovalo poškození žaludeční sliznice vyvolané nekrotizujícími látkami, jako je absolutní ethanol a 60% HCl, i když nezabránila působení žaludečních lézí vyvolaných stresem a indomethacinem. Kromě toho tato sloučenina neovlivňovala sekreci žaludeční kyseliny a pepsinu. Beta-karyofylen tedy vyvolal protizánětlivé účinky bez jakéhokoli náznaku poškození žaludeční sliznice, které je typické pro nesteroidní protizánětlivé látky. Kromě toho tato sloučenina vykazovala cytoprotektivní účinky, což by činilo beta-karyofylen účinným, klinicky bezpečným a potenciálně užitečným činidlem (Tambe et al., 1996).

#### 3.3.4.2.2 Karyofylen-oxid

Karyofylenoxid je seskviterpenoidový oxid běžný pro meduňku lékařskou (*Melissa officinalis*, L.) a eukalyptus (*Melaleuca stypheloides*, L.) (Farag et al., 2004). Karyofylenoxid je netoxický a nesenzibilizující a vyznačuje se tím, že je odpovědnou složkou pro identifikaci konopí psy, kteří čichem vyhledávají drogy (Opdyke, 1983; Stahl et Kunde, 1973). Tato sloučenina slouží jako širokospektrální antimykotikum při ochraně rostlin a jako insekticid (Bettarini et al., 1993; Langenheim, 1994). Terapeutické aplikace karyofylen-oxidu by mohly využívat antifungální účinnost pozorovanou v klinické studii onychomykózy ve srovnání s ciklopiroxalaminem a sulkonazolem, s 8% koncentrací ovlivňující eradikaci za 15 dní (E. B. Russo et Marcu, 2017; Yang et al., 2000).

#### 3.3.4.2.3 $\alpha$ -humulen ( $\alpha$ -karyofylen)

Humulen je charakteristický terpen chmele (*Humulus lupulus*, L.) ale nachází se také v konopí, šalvěji (*Salvia officinalis*) a v ženšenu (*Panax ginseng*). Humulen, také známý jako  $\alpha$ -karyofylen, je izomer  $\beta$ -karyofylenu, kterému chybí aktivita CB2. Ve zvířecím modelu však má také silnou protizánětlivou aktivitu, která se rovná dexamethasonu (E. S. Fernandes et al., 2007). Humulen má jak lokální, tak celkové protizánětlivé vlastnosti (Chaves et al., 2008) a je účinným analgetikem při místním orálním podání nebo ve formě aerosolu (Rogerio et al., 2009). Humulen může produkovat ROS, což vede k antineoplastickému účinku indukci apoptózy, i když na mírných úrovních, ROS může zvýšit růst nádoru. V jedné studii byl  $\beta$ -karyofylen synergický s humulenem (Legault et Pichette, 2007). Je zajímavé, že humulen prokázal zvýšení sekrece IL-8, chemokinu s různými funkcemi, včetně podpory angiogeneze, který je užitečný při hojení ran, ale není typicky spojován s protirakovinnými sloučeninami (Satsu et al., 2004).

#### 3.3.4.2.4 $\beta$ -elemen

Elemen je monocyklický seskviterpenoidní polyalken uváděný u některých genotypů konopí a dále ho obsahuje myrha (*Commiphora myrha*) a další podobné pryskyřice (Tisserand & Young, 2014). Studie na potkaních 80 mg / kg i.v. (ekvivalent 13 mg / kg u lidí) vykazovala dobrý průchod prostřednictvím hematoencefalické bariéry a dosažení vysokých hladin

v mozkové tkáni, stejně jako pozoruhodnou inhibici nádoru a prodloužení života (Wu et al., 2010). Novější metaanalýza studií o malignitě (Xu et al., 2013) zkoumala klinické studie až do roku 2011 a také tvrzení o účinnosti ve 38 příslušných studiích. Celková míra odpovědi elementu s chemoterapií byla příznivá u karcinomu plic ( $P < 0,00001$ ), karcinomu jater ( $P=0,002$ ), metastatického karcinomu mozku ( $P=0,02$ ) a leukémie ( $P=0,0004$ ), ale ne u karcinomu žaludku. Klinický přínos byl také pozorován u kombinované léčby oproti samotné chemoterapii ve 13ti studiích s rakovinou plic, 5ti s karcinomem jater, 7mi s karcinomem žaludku a 5ti s leukémií, z 30 vyšetřených studií (E. B. Russo et Marcu, 2017).

#### 3.3.4.2.5 Eudesmol izomery

Tyto izomery jsou bicycklé seskviterpenoidové alkenalkoholy. Přítomnost obou izomerů  $\beta$ -eudesmolu a  $\gamma$ -eudesmolu byla považována za charakteristickou pro Afgánské konopí (Hillig, 2004) i pro indické genotypy (Arno Hazekamp et al., 2016).

Alfa-eudesmol inhibuje vápníkové kanály a bylo prokázáno, že oslabuje neurogenní vazodilatace, snížení durální extravazace, inhibici depolarizace vyvolané CGRP a uvolňování látky P ze sensorických nervových zakončení bez negativních účinků na kardiovaskulární systém (Asakura et al., 2000), což naznačuje možnou klinickou aplikaci proti migréně.

Bylo zjištěno, že  $\beta$ -eudesmol je hepatoprotektivní proti cytotoxicitě vyvolané karbontetrachloridem a galaktosoaminem v kultivovaných potkaních hepatocytech (Kiso et al., 1983) a že inhibuje záchvaty způsobené elektrošoky u myší, aditivum k fenytoinu (Chiou et al., 1997). Jiné starší studie shrnuté v (Y. Li et al., 2013) zaznamenávají jeho schopnost blokovat nikotinové receptory na neuromuskulárních spojích, vykazuje protizánětlivé účinky a antagonizuje toxicitu související s otravou vyvolanou organofosfáty. Nedávné zkoumání  $\beta$ -eudesmolu naznačuje jeho schopnost u myší stimulovat vyprazdňování žaludku a střevní motilitu prostřednictvím inhibice dopaminu D2 a serotoninového 5-HT2 receptoru, tento způsob je závislý na dávce (25–100 mg / kg) (Kimura et Sumiyoshi, 2012).

Několik studií dokumentuje účinnost proti rakovině:  $\beta$ -eudesmol způsobil apoptózu v buněčné kultuře lidské leukémie HL60 a produkoval apoptózu v mitochondriích (Li et al., 2013). Jak  $\alpha$ -, tak  $\beta$ -eudesmol vyvolaly cytotoxické účinky v nízkých koncentracích  $\mu\text{g} / \text{ml}$  v buňkách lidského hepatocelulárního karcinomu HepG2 se zvýšením aktivace kaspázy-3, ztrátou potenciálu mitochondriální membrány a apoptózou (D. S. Bomfim et al., 2013).  $\beta$ -eudesmol redukoval nádory lidského cholangiokarcinomu u nahých myší na 91,6 % v dávce 100 mg / kg s prodloužením přežití o 64,4 % (Plengsuriyakarn et al., 2015). A také inhiboval proliferaci lidských plicních buněk A549 a HT29 a Caco-2 tlustého střeva, syntézu superoxidu v A549 a buněčnou adhezi a migraci v liniích A549 a HT29 při vysokých koncentracích (100  $\mu\text{M}$ ) (Ben Sghaier et al., 2016).

I když je nepravděpodobné, že by takové koncentrace byly dosažitelné v konopí, nebo jeho koncentrátech, tyto výsledky hlavně naznačují možnost synergie s dalšími komponenty konopí (E. B. Russo et Marcu, 2017).

#### 3.3.4.2.6 Nerolidol

Nerolidol je necyklický seskviterpen-alkenový alkohol se sedativními vlastnostmi (Binet et al., 1972; Lapczynski et al., 2008), vyskytuje se také v kůře citrusových plodů. Snížil tvorbu adenomu tlustého střeva u potkanů (Wattenberg, 1991). Zlepšil penetraci 5-fluorouracilu kůží (Cornwell et Barry, 2011) a vyvolal inhibici růstu dermatofytů. Na rozdíl od některých konvenčních kosmetických přípravků proti dermatofytům je nerolidol netoxický a nesenzibilizující (Lapczynski et al., 2008). Byly zaznamenány silné antimalarické účinky nerolidolu (Goulart et al., 2004; Lopes et al., 1999) a účinky proti kožní leišmanóze (Arruda et al., 2005), včetně IC<sub>50</sub> 7,0 μM v experimentu (Camargos et al., 2014). Ačkoli je přítomný v Sativexu<sup>®</sup>, zdá se, že v kalifornských genotypech existuje pouze v minimálních koncentracích (Giese et al., 2015).

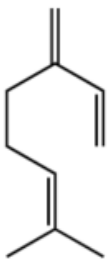
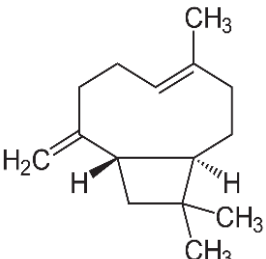
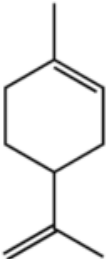
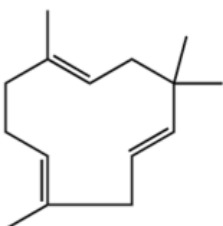

#### 3.3.4.2.7 γ-kadinen

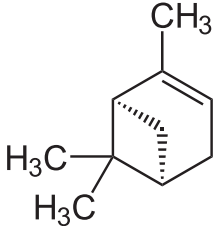
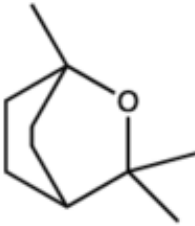
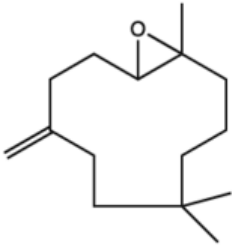
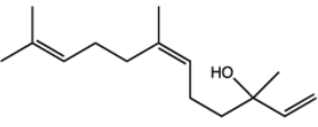
Bicyklický seskviterpen, zatímco běžnější v jiných EO, je kadinen nalezené v nízké koncentraci v současných testovaných chemovarech konopí (Arno Hazekamp et al., 2016). Kadinen prokázal larvicidní aktivitu proti *Anopholes stephensi*, vektor malárie (LC<sub>50</sub> [smrtebná koncentrace] 8,23 μg / ml), *A. aegypti*, vektor dengue (LC<sub>50</sub> 9,03 μg / ml) a *C. quinquefasciatus*, vektor filariázy (LC<sub>50</sub> 9,86 μg / ml) (Govindarajan, Rajeswary, et Benelli, 2016; Govindarajan, Rajeswary, Hoti, et al., 2016).

#### 3.3.4.2.8 Trans-β-farnesen

Trans-β-farnesen, acyklický seskviterpenový alken, je běžný pro zelené jablko. V některých genotypech konopí je přítomen ve stopových množstvích a byl považován za charakteristický pro typy „sativa“ (Arno Hazekamp et al., 2016). β-farnesen také prokázal neuroprotektivní účinky závislé na dávce na kultivovaných krysích primárních kortikálních neuronech, blokujících uvolňování intracelulárního LDH vyvolaného H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a snížil poškození DNA o 47,8%, což naznačuje aplikaci u neurodegenerativních onemocnění (E. B. Russo et Marcu, 2017).

Tabulka 1: Shrnutí faktů o několika hlavních konopných terpenech (J. M. McPartland et Russo, 2012).

Název, chemická struktura	Přibližný obsah v konopné silici	Dále se vyskytuje v	Potenciální účinky
 Myrcen	4,5%-47%	Chmel, Citronová tráva, Bazalka, Mango	Analgetikum, Protizánětlivý, Antibiotikum, Antimutagenní, Sedativum, Antikatabolický
 β-karyophylen	5% - 35%	Černý pepř, Hřebíček, Chmel, Rozmarýn	Protizánětlivý Cytoprotektivní (žaludeční sliznice) Antimalarikum Protirakovinný
 d-Limonen	1,9%-15,8%	Citrusová kůra	Kanabinoidní agonista? Imunitní potenciátor Antidepresivum Antimutagenní Antioxidační, Protirakovinový, Anxiolytikum, Protizánětlivý
 Humulen	12,8%	Chmel ( <i>Humulus lupulus</i> , L.), Šalvěj ( <i>Salvia officinalis</i> , L.), Ženšen	Protizánětlivý, Analgetikum, Podpora hojení ran
 Linalool	0,2%-5%	Levandule ( <i>Lavandula</i> spp.), růže ( <i>Rosa</i> spp.) a v neroli oleji (z <i>Citrus aurantium</i> ).	Sedativum Antidepresivum Anxiolytikum Imunitní potenciátor

Název, chemická struktura	Přibližný obsah v konopné silici	Dále se vyskytuje v	Potenciální účinky
 $\alpha$ -Pinen	0,7%-7,7%	Jehličnany	Protizánětlivý, Bronchodilatátor, Povzbuzující, Antibiotikum, Antineoplastický, AChE inhibitor
 Eukalyptol (1,8-cineol)	> 0.1%	Eukalyptus, <i>Salvia lavandulae- folia</i>	AChE inhibitor, Zvyšuje průtok krve mozdem, Povzbuzující, Antibiotikum, Antivirotikum, Protizánětlivý, Antinociceptivní
 Karyofylen-oxid	2-10,7%	Meduňka, Eukalyptus	Antimykotikum, Insekticid
 Nerolidol		Kůra citrusových plodů	Snížil tvorbu adenomu tlustého střeva, proti kožní leišmanóze, Antimalarikum, Inhibice růstu dermatofytů

### 3.3.5 Ostatní bioaktivní látky

#### 3.3.5.1 Flavonoidy

Flavonoidní složky konopí, které by mohly být prospěšné zejména při perorálním nebo sublinguálním podávání, zahrnují apigenin, jedinečný prostředek, který má silné účinky proti úzkosti bez sedace (E. B. Russo et al., 2003; Salgueiro et al., 1997). Extrakty z konopí obsahují přibližně 20 flavonoidů, které přispívají k užitečné aktivitě (J. M. McPartland et Russo, 2012; Turner et al., 1980). Jedná se o těkavé a lipofilní látky, mnoho flavonoidů si zachovává aktivitu i v kouři (Sauer et al., 1983).



#### 3.3.5.1.1 Apigenin

Apigenin inhibuje Faktor nekrózy nádorů - TNF- $\alpha$  (Gerritsen et al., 1995). Potenciálně by mohl modifikovat léčbu u více chorob jako je roztroušená skleróza, revmatoidní artritida, psoriáza a další autoimunitní onemocnění. A je také silným inhibitorem CYP2C9 (Si et al., 2009), což je jaterní enzym, který metabolizuje drogy, mimo jiné i THC. Byl nalezen také v heřmánku (*Matricaria recutita*), apigenin má vysokou afinitu na centrální benzodiazepinové receptory, vykazuje silné anxiolytické účinky srovnatelné s diazepamem, ale bez negativního vlivu na paměť a učení (Salgueiro et al., 1997).

#### 3.3.5.1.2 Cannflavin-A

Cannflavin A, flavon jedinečný pro konopí, inhibuje prostaglandin E2 s třicetinásobnou aktivitou aspirinu (Barrett et al., 1986).

#### 3.3.5.2 Fytosteroly

$\beta$ -Sitosterol je fytosterol nacházející se v konopí. U benigní hyperplazie prostaty zlepšuje některé příznaky, zejména příznaky týkající se průtoku moči (Wilt et al., 1999). Bylo shledáno aktivním u kožních onemocnění, snižuje lokální zánět a otoky (Dolores García-Gimenez et al., 1999).

### 3.3.6 Synergie bioaktivních látek konopí

Konopí tedy obsahuje stovky farmaceutických sloučenin (Turner et al., 1980). Bylinkáři tvrdí, že polyfarmaceutické byliny poskytují dvě výhody oproti jednosložkovým syntetickým drogám. Za prvé, terapeutické účinky primárních aktivních složek v bylinách mohou být synergizovány jinými sloučeninami, čímž se zvyšuje jejich účinek a za druhé, že vedlejší účinky primárních aktivních složek mohou být zmírněny jinými sloučeninami. Konopí bylo tedy charakterizováno jako „synergická brokovnice,“ na rozdíl od Marinolu® (čisté THC), syntetická jednosložková „stříbrná kulka“ (J. Mcpartland, 1999).

(E. A. CARLINI et al., 1974) na základě studií na zvířatech a lidech zjistili, že extrakty z konopí mají účinky „dvakrát nebo čtyřikrát vyšší, než se očekávalo od jejich obsahu THC“. Podobně (FAIRBAIRN et PICKENS, 1981) zjistili přítomnost neidentifikovaných „silných synergentů“ v extraktech konopí, což způsobilo o 330% vyšší aktivitu u myši než samotné THC (E. B. Russo et al., 2003). Klinické konopí v podstatě prokazuje bylinnou synergii a je více než pouhým prostředkem pro podávání THC (E. B. Russo et al., 2003).

Druhá třída metabolitů s vysokým množstvím a ještě větší chemickou rozmanitostí ve žlázových trichomech konopí jsou monoterpeny a seskviterpeny (Brenneisen, 2007). Tyto těkavé terpenoidy jsou zodpovědné za výrazné aroma různých kmenů konopí. Populární tisk hojně používá výraz „Entourage effect“ čímž naznačuje, že synergie mezi kanabinoidy, nebo mezi kanabinoidy a jinými složkami (zejména terpenoidy) může přispět k odlišnému psychologickému i fyziologickému vnímání odrůd konopí užívateli.

Existují však pouze omezené klinické důkazy pro doprovodné účinky terpenoidů v konopí (Gertsch, Pertwee, et Marzo, 2010; E. B. Russo, 2011). Bez ohledu na tyto důvody je chemické složení každého kmene konopí jedinečné a získávání těchto „otisků prstu“ jednotlivých genotypů je vynikajícím prvním krokem k vytvoření dalšího robustního vědeckého základu pro hodnocení korelace mezi složením rostlinného materiálu a jeho účinky (Justin Thomas Fishedick et al., 2010).

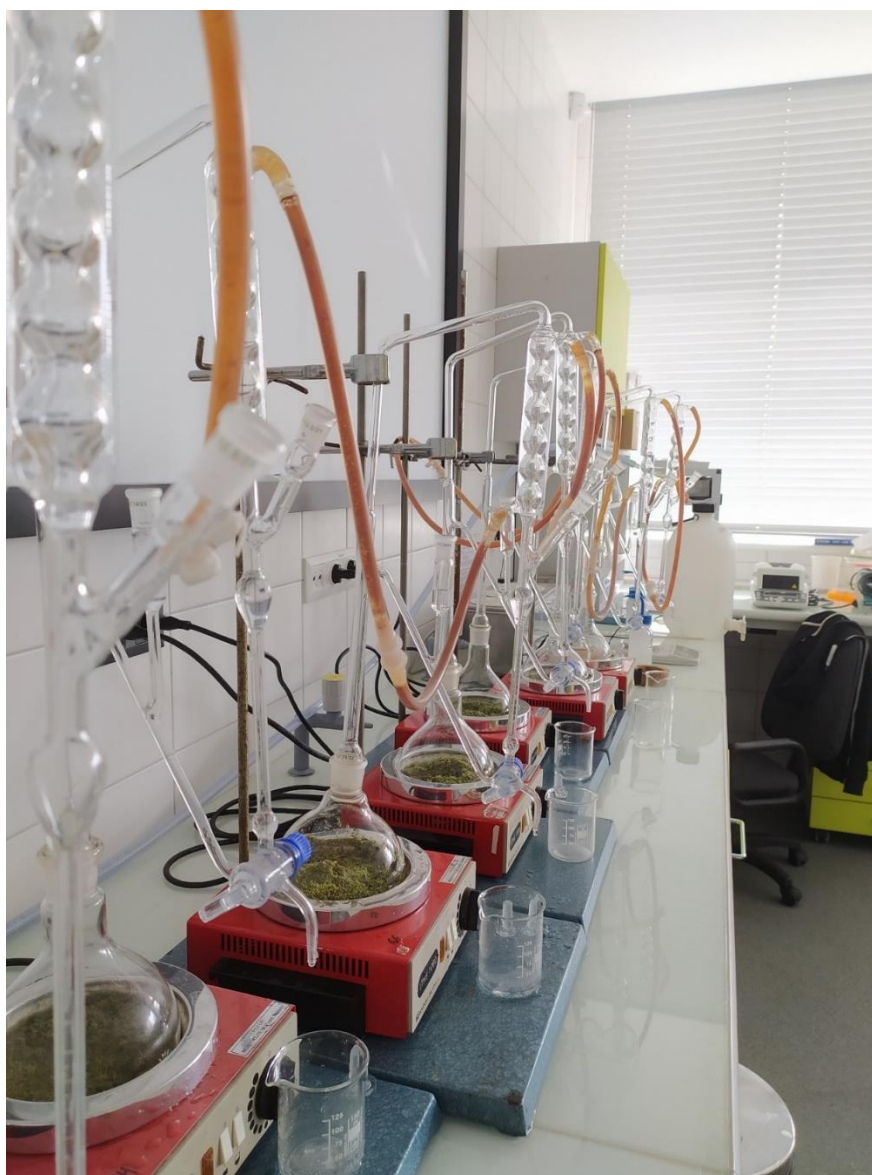
Zatímco kontrolované dvojitě zaslepené studie zkoumající interakce kanabinoid-terpenoid ještě musí proběhnout a jsou velmi potřebné, byly poskytnuty pozorovací informace: limonen přidáný k THC zlepšil zážitek, aby byl „více mozkový a euforický“, zatímco myrcen učinil THC „fyzičtější, příjemným a ospalým“. Všechny tři látky dohromady byly uživateli považovány za „kanabimimetičtější“ než samotné THC (Name Withheld, 2006), přičemž THC izolovaný byl více dysforický než euforický (Calhoun et al., 1998) a vykazoval mnohem užší terapeutický index než celé konopí (Russo, 2011; Sellers et al., 2013). Údaje z klinických studií srovnávající míru nežádoucích účinků rovněž upřednostňují extrakty konopí před THC (Russo, 2013).

## 4 Metodika

### 4.1 Destilace silic

Silice byly získány metodou hydro-destilace z (10-50 g) usušeného a homogenizovaného květenství. Destilace proběhla pomocí zařízení typu Clevenger (obr.6). Do varných baněk bylo naváženo homogenizovaného květenství s přidavkem destilované vody v poměru 1 : 5 (droga : destilovaná voda). Destilace trvala přibližně 2,5 hodiny a u šesti odrůd bylo provedeno stanovení výtěžnosti ve třech opakováních. Po dokončení destilace stočili do skleněných vialek a následně ji uchovávali v mrazáku.

Genotypy: Critical Hog (CH), Gorilla Glue (GG), Tangie (T), Green Poison (GP), Forbidden Fruit (FF), Mango Saphir (MS), Chockolope (Cho), Granddaddy Purple (GPu), Cheese (Che), Critical 2+ (C2+).



Obrázek 8: destilace silic pomocí Clavengeru (obrázek autor)



Obrázek 9: Na pravém obrázku vidíme bílou silici genotypu Che Obrázek 10: Na levém obrázku vidíme silici genotypu FF, která má žluté zbarvení. (obrázky autor)

První destilace trvala 2 hodiny a 40 minut (byly destilovány CH, GG, T, GP a MS), druhá destilace 2 hodiny a 30 minut (Cho,GPu, FF, Che,C2+), třetí trvala 2 hodiny a 35 minut (CH, GG, T, GP, MS, Cho, Cho) a čtvrtá a zároveň poslední 2 hodiny a 45 minut (CH, GG ,T, GP, MS). Aby mohlo dojít k přesnému výpočtu výtěžnosti, museli jsme u našich genotypů zjistit přesný obsah sušiny za teploty  $102 \pm 2^\circ\text{C}$  do konstantní hmotnosti.

## 4.2 Analýza terpenů v silicích

### 4.2.1 Plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (GC-MS)

Kvůli vysoké volatilitě jsou terpenoidy obvykle analyzovány plynovou chromatografií (GC) spojenou s různými detektory, hlavně plamenoionizační detektor (FID) nebo hmotnostní spektrometr (MS) (Lockwood, 2001).

Při analýze silic plynovou chromatografií byla použita kolona 15 m x 0.25 mm, 0.25  $\mu\text{m}$ . Jako mobilní fázi jsme použili 5 % Difenyl – 95 % Dimethylpolysiloxane, nosným plynem byl dusík, 1.1 ml/min, konstantní tok. Režim nástřiku-Split 280  $^\circ\text{C}$ ; dělicí poměr 20:1; teplotní program 2 min při 200  $^\circ\text{C}$ , 10  $^\circ\text{C}/\text{min}$  200-240  $^\circ\text{C}$ , 2 min při 240  $^\circ\text{C}$ ; teplota detektoru 300  $^\circ\text{C}$  a nástřik 1.5  $\mu\text{l}$ .

### 4.2.2 Identifikace terpenů

Identifikace velké části terpenů proběhla pomocí standardů a potvrzení bylo provedeno pomocí srovnávání hmotnostních spekter v knihovně Národního institutu standardů a technologie (NIST).

#### 4.2.2.1 Příprava standardů

Pro přesnější identifikaci terpenů jsme si připravili pět vzorků, které obsahovaly standardy terpenů. Terpeny jsme rozdělily podle retenčních časů, abychom je mohly snadno identifikovat a nedocházelo k překryvu píků. Vždy jsme do vialky napipetovali 1ml hexanu a 1 $\mu$ l terpenu. Následně jsme standardy podrobili stejné analýze jako naše vzorky, abychom mohli porovnat jejich retenční časy. Složení standardních roztoků bylo následující: A: alfa-terpineol, farnesen, karyofylen-oxid, alfa-bisabolol, terpinolen; B: farnesol, guaiol, beta-pinen, linalool, beta-karyofylen; C: myrcen, alfa-humulen, eudesmol; D: aromadendren, borneol, limonen; E: alfa-felandren, nerolidol, globulol, p-cymen.

#### 4.2.3 Statistické vyhodnocení

Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí programu Statistica 12. Normalita dat byla otestována a v případě normálního rozdělení byla použita jednofaktorová ANOVA a poté Tuckeyho test.

## 5 Výsledky

### 5.1 Výtěžnost silic

Tabulka 2: Výtěžnost silic genotypů CH, GG, T, GP, FF, Cho ve třech opakováních; jejich průměr a směrodatná odchylka

genotyp	1.destilace (ml/50g)	2.destilace (ml/50g)	3.destilace (ml/50g)	průměr±SO
Critical Hog	1,3	1,7	1,3	1,43 ± 0,23 <sub>ABF</sub>
Gorilla Glue	1,2	1,3	1	1,16 ± 0,15 <sub>ABCD</sub>
Tangie	0,75	0,8	0,9	0,81 ± 0,07 <sub>BCDE</sub>
Green Poison	0,65	1,0	0,7	0,78 ± 0,189297 <sub>BCDE</sub>
Forbidden Fruit	0,62	0,8	0,8	0,74 ± 0,10 <sub>CDE</sub>
Chockolope	1,6	1,7	1,7	1,66 ± 0,05 <sup>AF</sup>

### 5.2 Analýza terpenů v silicích

Tabulka 3: Přehled všech nalezených terpenů a jejich koncentrace (%) v jednotlivých genotypech

NÁZEV	RT- START (MIN)	RT- KONEC(MIN)	CH	GG	T	GP	FF	MS	CHO	GPU	CHE	C2+
α-pinen	6,057	6,404	22,05	0,689	1,979	1,381	2,350	0,916	1,194	27,99	0,647	
Kamfen	6,495	6,720	0,479									
β-pinen <sup>a</sup>	7,433	7,664	10,38 6	1,353	3,147	2,889	4,152	1,571	2,198	13,05		
β-myrcen <sup>a</sup>	7,936	8,287	3,834	17,00 3	18,38 3	28,25 2	10,11 8	5,236	5,741	4,348	1,557	1,893
α-Felandren <sup>a</sup>	8,426	8,634					1,241					
δ-3-karen	8,634	8,847					1,319					
α-Terpinen	8,877	9,030					1,126					
Limonen <sup>a</sup>	9,314	9,467	4,408	6,730	15,05 6	14,64 4	6,505	8,631	12,75 2	1,544	3,443	3,819
Eukalyptol	9,467	9,632	0,845		1,173		1,154				0,975	
cis-β-Ocimen	10,137	10,358					5,560					
γ-terpinen	10,546	10,912					1,045					
Terpinolen <sup>a</sup>	11,709	12,088					25,32 6	0,731	0,801			
Linalool <sup>a</sup>	12,299	12,529	2,687		3,734	1,457	1,985	6,245	7,043		2,544	
Fenchol-exo	12,818	13,018	0,869	0,966	2,684	1,822		1,087	2,043			
bicyclo(3,1,1)hepta n-2-ol,2,6,6- trimethy α-terpineol <sup>a</sup>	13,145	13,429	0,504		1,385	0,999		0,649	1,184			
	16,209	16,627	0,766	0,737	1,942		1,527	0,887	1,719			

Název	RT- start (min)	RT- konec(min)	CH	GG	T	GP	FF	MS	Cho	GP	Che	C2+
$\beta$ -karyofylen <sup>a</sup>	25,881	26,231	9,593	17,708	16,093	16,746	7,945	26,169	16,580	18,710	20,448	39,305
$\beta$ -farnesen <sup>a</sup>	26,587	26,744	1,553	1,800				1,464	1,541		1,916	
$\alpha$ -Bergamoten	26,744	26,878	1,244	1,124	2,311	1,683	0,957	1,975	3,137	3,227	5,117	1,610
Aromadendren <sup>a</sup>	27,194	27,358	1,326	1,773	2,182	1,812	1,886					
$\alpha$ -humulen <sup>a</sup>	27,358	27,539	3,834	5,042	5,412	7,102	2,329	7,052	5,370	6,965	5,444	18,034
(E)- $\beta$ -Farnesen <sup>a</sup>	27,635	27,934	1,633		3,062	2,988		1,893	4,292	3,541	7,581	2,322
neznámý	28,250	28,510									0,771	
neznámý	28,611	28,713									1,286	0,866
$\beta$ -selinen	28,710	28,895	1,010	1,476	1,065	1,063	0,944	2,624	1,110	1,095	5,962	2,083
$\alpha$ -selinen	28,896	29,258	1,642	2,068	1,420	1,411		2,450	0,680	1,565	4,976	2,852
$\delta$ -kadinen	29,566	29,720	0,558	3,722	4,434	3,991	3,623		1,018			0,779
$\alpha$ -farnesene <sup>a</sup>	29,722	29,847	0,985	1,075	0,936			1,844		1,213	1,917	0,863
$\delta$ -Guaiene	29,847	29,978	0,942									1,967
neznámý	29,979	30,090	0,668	0,996							0,837	1,206
Valencen	30,090	30,212	0,701	1,398				0,959	4,770		1,006	
$\beta$ -kadinen	30,229	30,407	0,990	0,842				0,661			1,487	
3,7(11)-Selinadien	30,610	30,783	5,325	8,997	3,432	2,780	2,568	5,895		3,609	5,386	
Z-nerolidol <sup>a</sup>	30,784	30,897	1,857	2,172	1,232	1,189		0,976	1,015	1,858	1,466	4,450
Caryophyllen oxide <sup>a</sup>	30,897	31,047	7,228	12,508	5,115	4,081	3,647	8,624	6,772	5,170	7,726	2,096
trans- $\alpha$ -Bisabolen	31,095	31,691		2,080	0,847		1,933	4,087	1,205	0,970	2,583	0,784
Germakren B	31,446	31,870	7,228	3,158		1,391		2,651	2,792	1,666	3,663	
$\beta$ -maalien	31,693	32,001	2,698	0,661								1,838
E-nerolidol <sup>a</sup>	31,849	32,27	0,602					0,751	1,620	2,111	5,191	7,002
Globulol <sup>a</sup>	32,360	32,658										0,943
Guaiol <sup>a</sup>	33,011	33,36					1,968		3,218			
$\gamma$ -Eudesmol <sup>a</sup>	33,681	34,083					1,886		2,843			1,533
neznámý	34,616	34,824							0,865			
$\beta$ -eudesmol <sup>a</sup>	34,976	35,115					1,226		0,970			
neznámý	35,115	35,275							1,168			
Bulnesol	35,487	35,816					1,627		2,153			
$\alpha$ -Bisabolol <sup>a</sup>	36,202	36,672		1,137			1,856	2,942	1,154		3,410	1,100
neznámý												1,013
% nalezených	36,638	36,989	<u>97,9</u>	<u>97,2</u>	<u>97,02</u>	<u>97,68</u>	<u>97,8</u>	<u>98,97</u>	<u>98,94</u>	<u>98,63</u>	<u>97,33</u>	<u>98,35</u>

<sup>a</sup>terpeny označené tímto znakem byly identifikovány pomocí standardu

\*tučně zvýrazněné terpeny se vyskytují ve všech genotypech

## 5.2.1 Critical Hog

V genotypu Critical Hog (CH) bylo identifikováno třicet terpenů. Z nichž byl nejhojněji zastoupen  $\alpha$ -pinen (22,055%), jeho optický izomer  $\beta$ -pinen byl také hojně zastoupen (10,386%). Mezi další hojně se vyskytující terpeny odrůdy CH patří  $\beta$ -myrcen (9,997%),  $\beta$ -karyofylen (9,593%) a karyofylen-oxid (7,228%).

Tabulka 4: Terpeny silice CH, jejich retenční časy a relativní obsah v %

#	Název	RT (min)	Relativní obsah (%)
1	<b><math>\alpha</math>-pinen</b>	6,137	22,055
2	Kamfen	6,587	0,479
3	<b><math>\beta</math>-pinen<sup>a</sup></b>	7,505	<b>10,386</b>
4	$\beta$ -myrcen <sup>a</sup>	8,017	9,997
5	Limonen <sup>a</sup>	9,407	4,408
6	Eukalyptol	9,501	0,845
7	Linalool <sup>a</sup>	12,366	<b>2,687</b>
8	Fenchol-exo	12,890	0,869
9	Bicyclo(3,1,1)heptan-2-ol,2,6,6-trimethyl	13,225	0,504
10	$\alpha$ -terpineol <sup>a</sup>	16,296	0,766
11	$\beta$ -karyofylen <sup>a</sup>	26,066	9,593
12	$\beta$ -farnesen <sup>a</sup>	26,690	1,553
13	$\alpha$ -Bergamoten	26,793	1,244
14	neznámý	27,280	1,326
15	$\alpha$ - humulen <sup>a</sup>	27,454	3,834
16	(E)- $\beta$ -Farnesen <sup>a</sup>	27,713	1,633
17	$\beta$ -selinen	28,778	1,010
18	neznámý	29,148	1,642
19	$\delta$ -kadinen	29,656	0,558
20	$\alpha$ -farnesene <sup>a</sup>	29,783	0,985
21	$\delta$ -Guaiene	29,909	0,942
22	neznámý	30,052	0,668
23	neznámý	30,130	0,701
24	$\beta$ -kadinen	30,308	0,990
25	3,7(11)-Selinadien	30,710	5,325
26	Z-nerolidol <sup>a</sup>	30,850	1,857
27	Karyofylen oxid <sup>a</sup>	30,968	7,228
28	Germakren B	31,538	2,698
29	$\beta$ -maalien	31,813	0,602
30	E-nerolidol <sup>a</sup>	31,929	0,518

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů

\*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10 %



## 5.2.2 Gorilla Glue

Gorilla glue (GG) genotyp obsahoval v silici nejvíce  $\beta$ -karyofylenu (17,708 %),  $\beta$ -myrcenu (17,003 %) a karyofylen-oxidu (12,508 %).

Tabulka 5: Terpeny nalezené v silici GG, jejich retenční čas a relativní obsah v %

#	Název	RT (min)	Relativní obsah %
1	$\alpha$ -pinen	6,131	0,689
2	$\beta$ -pinen <sup>a</sup>	7,504	1,353
3	<b><math>\beta</math>-myrcen<sup>a</sup></b>	8,016	<b>17,003</b>
4	Limonen <sup>a</sup>	9,407	<b>6,730</b>
5	Fenchol-exo	12,891	0,966
6	$\alpha$ -terpineol <sup>a</sup>	16,305	0,737
7	<b><math>\beta</math>-karyofylen<sup>a</sup></b>	26,068	<b>17,708</b>
8	$\beta$ -farnesen <sup>a</sup>	26,693	1,800
9	$\alpha$ -Bergamoten	26,790	1,124
10	aromadendren <sup>a</sup>	26,886	1,773
11	$\alpha$ -humulen <sup>a</sup>	27,452	5,042
12	$\beta$ -selinen	28,774	1,476
13	$\alpha$ -selinen	29,144	2,068
14	$\delta$ -kadinen	29,596	3,722
15	$\alpha$ -farnesene <sup>a</sup>	29,782	1,075
16	Neznámý	30,053	0,996
17	Neznámý	30,132	1,398
18	$\beta$ -kadinen	30,310	0,842
19	3,7(11)-Selinadien	30,709	<b>8,997</b>
20	Z-nerolidol <sup>a</sup>	30,848	2,172
21	<b>Karyofylen oxid<sup>a</sup></b>	30,966	<b>12,508</b>
22	trans- $\alpha$ -Bisabolen	31,094	2,080
23	Germakren B	31,540	3,158
24	$\beta$ -maalien	31,805	0,661
25	$\alpha$ -Bisabolol <sup>a</sup>	36,351	1,137

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů

\*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10 %

### 5.2.3 Tangie

Silice genotypu Tangie (T) byla nejbohatší na  $\beta$ -myrcen (18,383 %). Dále obsahovala vysoké procento terpenů  $\beta$ -karyofylenu (16,093 %) a limonenu (15,056 %).

Tabulka 6: Terpeny nalezené v silici T, jejich retenční čas a relativní obsah v %

#	Název	RT (min)	Plocha (%)
1	$\alpha$ -pinen	6,133	1,979
2	$\beta$ -pinen <sup>a</sup>	7,504	3,147
3	<b><math>\beta</math>-myrcen<sup>a</sup></b>	8,016	<b>18,383</b>
4	<b>Limonen<sup>a</sup></b>	9,409	<b>15,056</b>
5	Eukalyptol	9,504	1,173
6	Linalool <sup>a</sup>	12,370	3,734
7	Fenchol-exo	12,888	2,684
8	bicyclo(3,1,1)heptan-2-ol,2,6,6-trimethy	13,221	1,385
9	$\alpha$ -terpineol <sup>a</sup>	16,290	1,942
10	<b><math>\beta</math>-karyofylen<sup>a</sup></b>	26,067	<b>16,093</b>
11	$\alpha$ -Bergamoten	26,791	2,311
12	aromadendren <sup>a</sup>	26,885	2,182
13	<b><math>\alpha</math>-humulene<sup>a</sup></b>	27,450	<b>5,412</b>
14	(E)- $\beta$ -Farnesen <sup>a</sup>	27,709	3,062
15	$\beta$ -selinene	28,774	1,065
16	$\alpha$ -selinene	29,143	1,420
17	$\delta$ -kadinen	29,593	4,434
18	$\alpha$ -farnesene <sup>a</sup>	29,781	0,936
19	3,7(11)-Selinadien	30,701	3,432
20	Z-nerolidol <sup>a</sup>	30,842	1,232
21	Karyofylen oxid <sup>a</sup>	30,954	5,115
22	trans- $\alpha$ -Bisabolen	31,095	0,847

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů

\*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10 %

## 5.2.4 Green Poison

V silici genotypu Green poison (GPo) jsme objevili nejvyšší množství  $\beta$ -myrcenu (28,252 %) ze všech silic. Z dalších hojně zastoupených terpenů stojí za zmínku  $\beta$ -karyofylen (16,746 %) a limonen (14,644 %).

Tabulka 7: Terpeny nalezené v silici GP, jejich retenční čas a relativní obsah v %

#	Název	RT (min)	Relativní obsah %
1	$\alpha$ -pinen	6,134	1,381
2	$\beta$ -pinen <sup>a</sup>	7,504	2,889
3	$\beta$ -myrcen <sup>a</sup>	8,019	<b>28,252</b>
4	<b>Limonen<sup>a</sup></b>	9,407	<b>14,644</b>
5	Linalool <sup>a</sup>	12,378	1,457
6	Fenchol-exo	12,889	1,822
7	bicyclo(3,1,1)heptan-2-ol,2,6,6-trimethy	13,224	0,999
8	<b><math>\beta</math>-karyofylen<sup>a</sup></b>	26,064	<b>16,746</b>
9	$\alpha$ -Bergamoten	26,794	1,683
10	aromadendren <sup>a</sup>	26,884	1,812
11	<b><math>\alpha</math>-humulen<sup>a</sup></b>	27,453	<b>7,102</b>
12	(E)- $\beta$ -Farnesen <sup>a</sup>	27,714	2,988
13	$\beta$ -selinen	28,771	1,063
14	$\alpha$ -selinen	29,145	1,411
15	$\delta$ -kadinen	29,594	3,991
16	3,7(11)-Selinadien	30,703	2,780
17	Z-nerolidol <sup>a</sup>	30,844	1,189
18	Karyofylen oxid <sup>a</sup>	30,956	4,081
19	Germakren B	31,539	1,391

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů \*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10

## 5.2.5 Forbidden Fruit

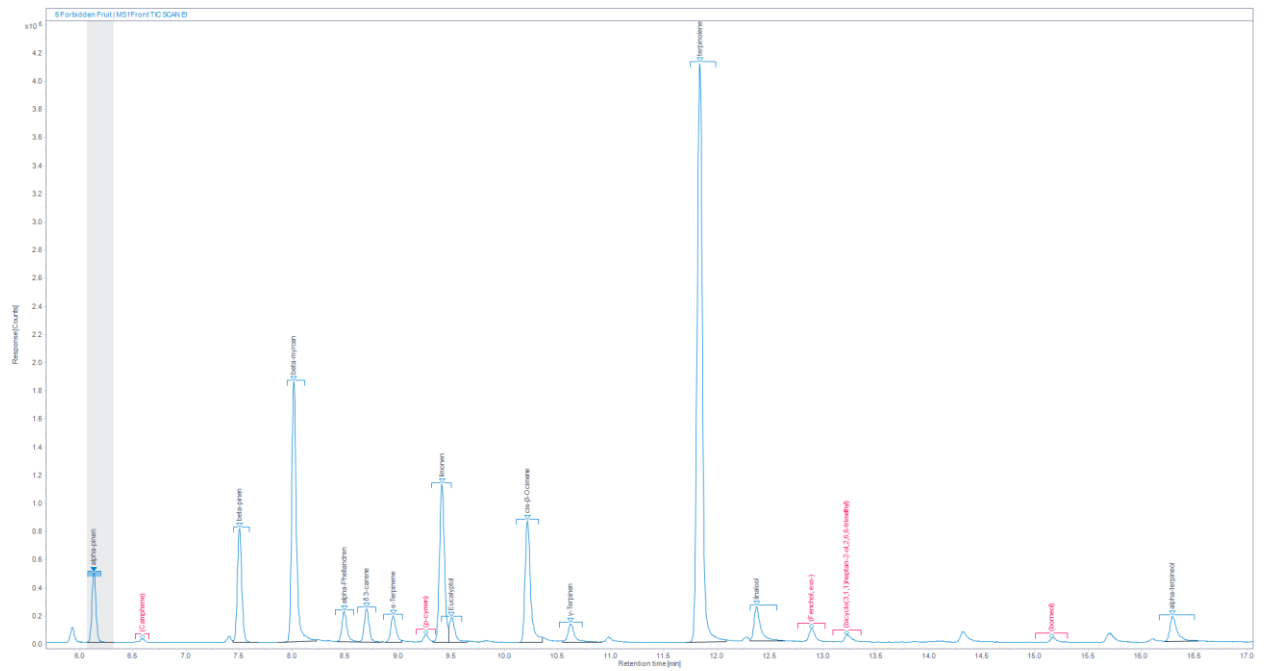
V silici genotypu s názvem Forbidden fruit (FF) jsme objevili nejvíce terpinolenu (25,326 %) ze všech silic, jedná se o hlavní terpen této silice. Dále jsme detekovali významné množství  $\beta$ -myrcenu (10,118 %) a  $\beta$ -karyofylenu (7,945 %).

Tabulka 8: Terpeny nalezené v silici FF, jejich retenční čas a relativní obsah v %

#	Název	RT (min)	Relativní obsah %
1	$\alpha$ -pinen	6,133	2,350
2	$\beta$ -pinen <sup>a</sup>	7,503	4,152
3	<b><math>\beta</math>-myrcen<sup>a</sup></b>	8,016	<b>10,118</b>
4	$\alpha$ -Felandren <sup>a</sup>	8,490	1,241
5	$\delta$ -3-karen	8,702	1,319
6	$\alpha$ -Terpinen	8,951	1,126
7	Limonen <sup>a</sup>	9,410	6,505
8	Eukalyptol	9,501	1,154
9	cis- $\beta$ -Ocimen	10,217	5,560
10	$\gamma$ -terpinen	10,625	1,045
11	<b>Terpinolen<sup>a</sup></b>	<b>11,840</b>	<b>25,326</b>
12	Linalool <sup>a</sup>	12,375	1,985
13	$\alpha$ -terpineol <sup>a</sup>	16,293	1,527
14	$\beta$ -karyofylen <sup>a</sup>	26,058	7,945
15	$\alpha$ -Bergamoten	26,788	0,957
16	aromadendren <sup>a</sup>	26,883	1,886
17	$\alpha$ -humulen <sup>a</sup>	27,448	2,329
18	$\beta$ -selinen	29,142	0,944
19	$\delta$ -kadinen	29,595	3,623
20	3,7(11)-Selinadien	30,702	2,568
21	Karyofylen oxid <sup>a</sup>	30,950	3,647
22	trans- $\alpha$ -Bisabolen	31,095	1,933
23	Guaio <sup>l</sup> <sup>a</sup>	33,160	1,968
24	$\gamma$ -Eudesmol <sup>a</sup>	33,930	1,886
25	$\beta$ -eudesmol <sup>a</sup>	35,177	1,226
26	Bulnesol	35,726	1,627
27	$\alpha$ -Bisabolol <sup>a</sup>	36,358	1,856

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů

\*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10 %



Obrázek 11: Chromatogram genotypu Forbidden Fruit-monoterpeny (obsahuje 25,326 % terpinolenu)

## 5.2.6 Mango Saphir

V silici genotypu Mango Saphir je nejvíce zastoupen seskviterpen  $\beta$ -karyofylen (26,169 %). Dále jsme zde detekovali poměrně významné množství karyofylen-oxidu (8,624 %), linaloolu (6,245 %),  $\beta$ -myrcenu (5,236 %) a 3,7(11)-Selinadienu (5,895 %).

Tabulka 9: Terpeny silice MS, jejich retenční časy a relativní obsah v %

#	Název	RT (min)	Relativní obsah %
1	$\alpha$ -pinen	6,134	0,916
2	$\beta$ -pinen <sup>a</sup>	7,504	1,571
3	<b><math>\beta</math>-myrcen<sup>a</sup></b>	8,016	5,236
4	<b>Limonen<sup>a</sup></b>	9,408	8,631
5	Terpinolen <sup>a</sup>	11,844	0,731
6	Linalool <sup>a</sup>	12,365	6,245
7	Fenchol-exo	12,891	1,087
8	bicyclo(3,1,1)heptan-2-ol,2,6,6-trimethy	13,224	0,649
9	$\alpha$ -terpineol	16,296	0,887
10	<b><math>\beta</math>-karyofylen<sup>a</sup></b>	26,075	<b>26,169</b>
11	$\beta$ -farnesen <sup>a</sup>	26,691	1,464
12	$\alpha$ -Bergamoten	26,787	1,975
13	$\alpha$ -humulen <sup>a</sup>	27,452	<b>7,052</b>
14	(E)- $\beta$ -Farnesen <sup>a</sup>	27,712	1,893
15	$\beta$ -selinen	28,777	2,624
16	$\alpha$ -selinen	29,139	2,450
17	$\alpha$ -farnesene <sup>a</sup>	29,772	1,844
18	neznámý	30,128	0,959
19	$\beta$ -kadinen	30,313	0,661
20	3,7(11)-Selinadien	30,706	5,895
21	Z-nerolidol <sup>a</sup>	30,845	0,976
22	Karyofylen oxid <sup>a</sup>	30,958	8,624
23	trans- $\alpha$ -Bisabolen	31,094	4,087
24	Germakren B	31,539	2,651
25	E-nerolidol <sup>a</sup>	31,926	0,751
26	$\alpha$ -Bisabolol	36,353	2,942

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů

\*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10

## 5.2.7 Chockolope

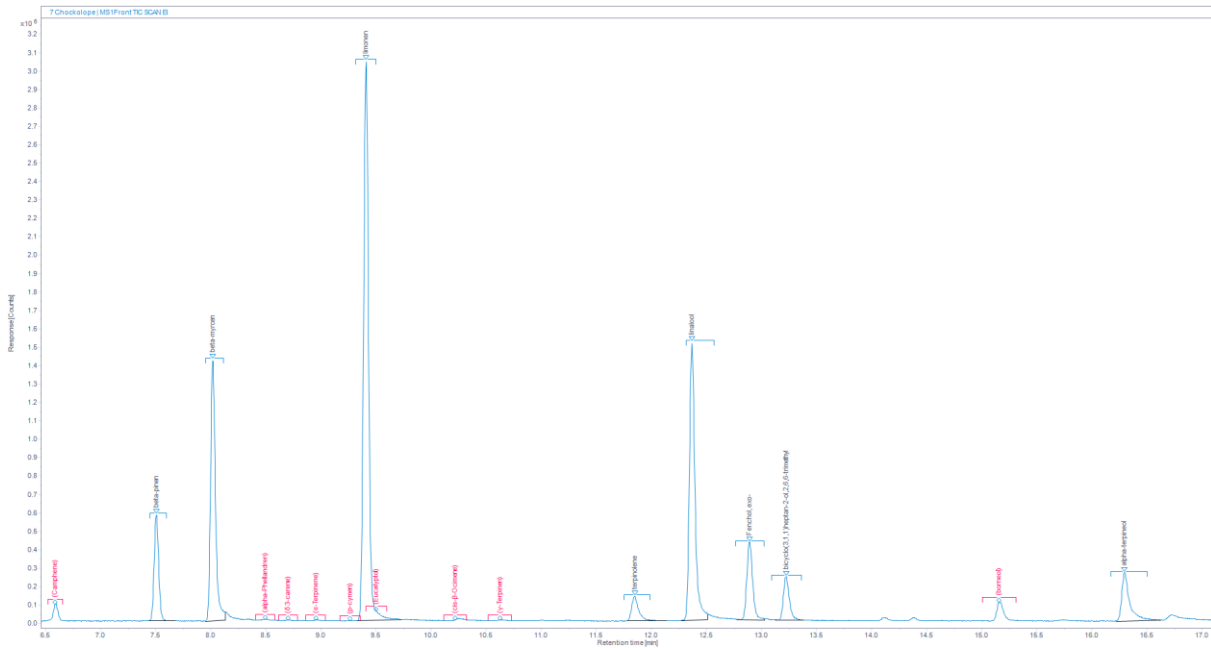
Po provedení screeningu silice genotypu Chockolope, se nám podařilo detekovat 30 terpenů, z nichž nejvíce zastoupeným terpenem byl  $\beta$ -karyofylen (16,580 %), dále limonen (12,752 %) a linalool (7,043 %)

Tabulka 10: Terpeny silice Chockolope, jejich retenční čas a relativní obsah v %

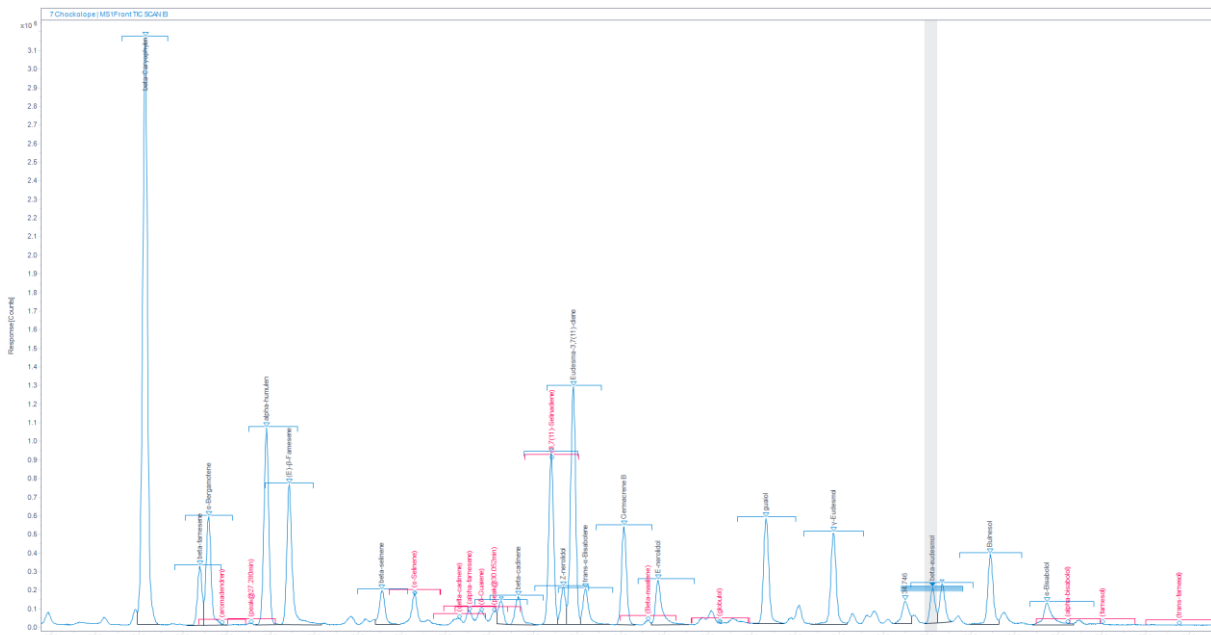
#	Název	RT (min)	Relativní obsah %
1	$\alpha$ -pinen	6,134	1,194
2	$\beta$ -pinen <sup>a</sup>	7,505	2,198
3	$\beta$ -myrcen <sup>a</sup>	8,017	5,741
4	<b>Limonen<sup>a</sup></b>	9,409	<b>12,752</b>
5	terpinolen <sup>a</sup>	11,847	0,801
6	<b>Linalool<sup>a</sup></b>	12,366	<b>7,043</b>
7	Fenchol-exo	12,888	2,043
8	bicyclo(3,1,1)heptan-2-ol,2,6,6-trimethy	13,220	1,184
9	$\alpha$ -terpineol <sup>a</sup>	16,293	1,719
10	<b><math>\beta</math>-karyofylen<sup>a</sup></b>	26,067	<b>16,580</b>
11	$\beta$ -farnesen <sup>a</sup>	26,690	1,541
12	$\alpha$ -Bergamoten	26,792	3,137
13	<b><math>\alpha</math>-humulen<sup>a</sup></b>	27,452	<b>5,370</b>
14	(E)- $\beta$ -Farnesen <sup>a</sup>	27,711	4,292
15	$\beta$ -selinen	28,771	1,110
16	neznámý	30,132	0,680
17	$\beta$ -kadinen	30,328	1,018
18	neznámý	30,704	4,770
19	Z-nerolidol <sup>a</sup>	30,843	1,015
20	<b>Karyofylen oxid<sup>a</sup></b>	30,958	<b>6,772</b>
21	trans- $\alpha$ -Bisabolen	31,098	1,205
22	Germakren B	31,536	2,792
23	E-nerolidol <sup>a</sup>	31,925	1,620
24	Guaiol <sup>a</sup>	33,158	3,218
25	$\gamma$ -Eudesmol <sup>a</sup>	33,929	2,843
26	neznámý	34,746	0,865
27	$\beta$ -eudesmol <sup>a</sup>	35,063	0,970
28	neznámý	35,168	1,168
29	Bulnesol	35,721	2,153
30	$\alpha$ -Bisabolol <sup>a</sup>	36,370	1,154

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů

\*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10 %



Obrázek 12: Chromatogram genotypu Chockolope-monoterpeny (jedná se o odrůdu, která měla nevyšší výtěžnost)



Obrázek 13: Chromatogram Cho-seskviterpeny (jedná se o odrůdu, která měla nevyšší výtěžnost)

## 5.2.8 Granddaddy Purple

V genotypu Granddaddy Purple (GPu) jsme objevili nejméně terpenů ze všech námi zkoumaných rostlin (17). Nejvíce obsahovala tato silice monoterpen  $\alpha$ -pinenu (27,990 %), dále pak 13,050 % jeho izomeru  $\beta$ -pinenu a  $\beta$ -karyofylen (18,710 %), čímž se řadí mezi pinenové genotypy.



Tabulka 11: Terpeny silice GPU, jejich retenční časy a relativní obsah v %:

#	Název	RT (min)	Relativní obsah %
1	<b><math>\alpha</math>-pinen</b>	6,132	<b>27,990</b>
2	<b><math>\beta</math>-pinen<sup>a</sup></b>	7,502	<b>13,050</b>
3	$\beta$ -myrcen <sup>a</sup>	8,016	4,348
4	Limonen <sup>a</sup>	9,412	1,544
5	<b><math>\beta</math>-karyofylen<sup>a</sup></b>	26,063	<b>18,710</b>
6	$\alpha$ -Bergamoten	26,791	3,227
7	$\alpha$ -humulen <sup>a</sup>	27,448	6,965
8	(E)- $\beta$ -Farnesen <sup>a</sup>	27,710	3,541
9	$\beta$ -selinen	28,774	1,095
10	$\alpha$ -selinen	29,149	1,565
11	$\alpha$ -farnesen <sup>a</sup>	29,782	1,213
12	3,7(11)-Selinadien	30,703	3,609
13	Z-nerolidol <sup>a</sup>	30,844	1,858
14	Karyofylen oxid <sup>a</sup>	30,957	5,170
15	trans- $\alpha$ -Bisabolen	31,099	0,970
16	Germakren B	31,536	1,666
17	E-nerolidol <sup>a</sup>	31,923	2,111

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů

\*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10 %



Obrázek 14: Chromatogram genotypu Granddaddy purple-nejvyšší množství pinenu

## 5.2.9 Cheese

Genotyp Cheese (Che) je zajímavý tím, že oproti ostatním obsahuje jeho silice velmi malé množství monoterpenů, což vyvažuje rozmanitým zastoupením seskviterpenů. Nejvíce jeho silice obsahuje seskviterpen  $\beta$ -karyofylen (20,448 %), dále obsahuje nejvíce seskviterpen (E)- $\beta$ -farnesen (7,581 %) z námi zkoumaných genotypů a 7,726 % karyofylenoxidu.

Tabulka 12: : Terpeny silice Che, jejich retenční časy a relativní obsah v %

#	Název	RT (min)	Relativní obsah %
1	$\beta$ -pinen <sup>a</sup>	7,506	0,647
2	$\beta$ -myrcen <sup>a</sup>	8,020	1,557
3	Limonen <sup>a</sup>	9,406	3,443
4	Eukalyptol	9,503	0,975
5	Linalool <sup>a</sup>	12,369	2,544
6	<b><math>\beta</math>-karyofylen<sup>a</sup></b>	<b>26,071</b>	<b>20,448</b>
7	$\beta$ -farnesen <sup>a</sup>	26,691	1,916
8	$\alpha$ -Bergamoten	26,794	5,117
9	$\alpha$ -humulen <sup>a</sup>	27,454	5,444
10	(E)- $\beta$ -Farnesen <sup>a</sup>	27,712	7,581
11	neznámý	28,420	0,771
12	neznámý	28,686	1,286
13	$\beta$ -selinen	28,779	5,962
14	$\alpha$ -selinen	29,146	4,976
15	$\alpha$ -farnesen <sup>a</sup>	29,765	1,917
16	neznámý	30,049	0,837
17	Valencen	30,133	1,006
18	$\beta$ -kadinen	30,325	1,487
19	3,7(11)-Selinadien	30,703	<b>5,386</b>
20	Z-nerolidol <sup>a</sup>	30,847	1,466
21	Karyofylen oxid <sup>a</sup>	30,960	<b>7,726</b>
22	trans- $\alpha$ -Bisabolen	31,098	2,583
23	Germakren B	31,539	3,663
24	E-nerolidol <sup>a</sup>	31,918	<b>5,191</b>
25	$\alpha$ -Bisabolol <sup>a</sup>	36,354	3,410

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů

\*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10 %

### 5.2.10 Critical 2+

V genotypu Critical 2+ jsme díky screeningu identifikovali 22 terpenů. Tento genotyp obsahoval téměř 40 %  $\beta$ -karyofylenu, což je nejvíce ze všech námi zkoumaných silic. Dále silice obsahovala vysoké množství humulenu (18,034 %) a obou optických izomerů nerolidolu (E-nerolidol: 7,002 %, Z-nerolidol: 4,45 %). A stejně jako předchozí genotyp Cheese neobsahuje téměř žádné monoterpeny.

Tabulka 13: : Terpeny silice Cheese, jejich retenční časy a relativní obsah v %

#	Název	RT (min)	Relativní obsah %
1	$\beta$ -myrcen <sup>a</sup>	8,020	1,893
2	Limonen <sup>a</sup>	9,409	3,819
3	<b><math>\beta</math>-karyofylen<sup>a</sup></b>	26,081	<b>39,305</b>
4	$\alpha$ -Bergamoten	26,791	1,610
5	<b><math>\alpha</math>-humulen<sup>a</sup></b>	27,460	<b>18,034</b>
6	(E)- $\beta$ -Farnesen <sup>a</sup>	27,715	2,322
7	neznámý	28,673	0,866
8	$\beta$ -selinen	28,772	2,083
9	$\alpha$ -selinen	29,141	2,852
10	$\delta$ -kadinen	29,653	0,779
11	$\alpha$ -farnesene <sup>a</sup>	29,781	0,863
12	neznámý	30,048	1,967
13	neznámý	30,701	1,206
14	<b>Z-nerolidol<sup>a</sup></b>	30,842	<b>4,450</b>
15	Karyofylen oxid <sup>a</sup>	30,952	2,096
16	trans- $\alpha$ -Bisabolen	31,094	0,784
17	$\beta$ -maalien	31,809	1,838
18	<b>E-nerolidol<sup>a</sup></b>	31,921	<b>7,002</b>
19	Globulol <sup>a</sup>	32,533	0,943
20	$\gamma$ -Eudesmol <sup>a</sup>	33,904	1,533
21	$\alpha$ -Bisabolol <sup>a</sup>	36,359	1,100
22	neznámý	36,726	1,013

<sup>a</sup> terpeny s tímto označením byly identifikovány pomocí standardů

\*tučně zvýrazněny jsou terpeny s koncentrací v silici vyšší než 10 %



## 6 Diskuze

V první části našeho experimentu jsme pomocí parní destilace získali konopné silice z desítky námi zkoumaných genotypů konopí a u šesti z nich jsme stanovení výtěžnosti třikrát zopakovali. Podle (E. B. Russo et Marcu, 2017) byla dříve koncentrace terpenoidů v konopí běžně hlášena v rozmezí okolo 1 %, ale až 10 % v trichomech (Potter, 2009) Tato situace se změnila v důsledku selektivního šlechtění, takže koncentrace v květech bývá okolo 3,5 % (Justin Thomas Fishedick et al., 2010), u nově vyšlechtěných genotypů může být koncentrace silice v květech i vyšší. Naše silice byly vyrobeny z usušeného homogenizovaného květenství a jejich výtěžnost se pohybovala v rozmezí od 0,62 ml/50 g sušiny do 1,7 ml/50 g sušiny. Zjistili jsme, že je při výrobě silice je pravděpodobně pro vyšší výtěžnost lepší použít menší množství rostlinného materiálu a delší časový interval destilace. Z hlediska výtěžnosti dopadly nejlépe genotypy **Critical Hog, Gorilla glue a Chockolope (1,422 ml/50 g sušiny)**, obsahovaly téměř dvojnásobné množství silice než ostatní odrůdy (0,78 ml/50 g sušiny).

V druhé části experimentu jsme provedli kvalitativní zhodnocení silic ze všech deseti genotypů a naše výsledky potvrdily, že každá silice je z hlediska obsažených látek naprosto unikátní. Podařilo se nám identifikovat většinu terpenů, celkově jsme jich v silicích našli 48 a následně pak identifikovali 42. Některé z terpenů se vyskytovaly u všech odrůd, jiné zase naopak jen u jedné odrůdy.

Terpeny, které se vyskytovali v silici všech odrůd: myrcen (1,893-28,252 %), limonen (1,544-16,086 %),  $\beta$ -karyofylen (7,9-39,3 %), karyofylen-oxid (0,7-8,6 %),  $\beta$ -selinen (0,5-5,9 %),  $\alpha$ -bergamoten (0,957-5,1 %) a  $\alpha$ -humulen (0,5-18 %). Další velmi hojně zastoupené terpeny byly:  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, linalool,  $\alpha$ -selinen, fenchol, Z-nerolidol, trans- $\alpha$ -bisabolen,  $\alpha$ -bisabolol,  $\alpha$ -terpineol, E-( $\beta$ )-farnesen, 3(7,11)-selinadien a germakren B.

V porovnání s některými studii zaměřenými na podobné téma (Namdar et al., 2018; Shapira et al., 2019), můžeme konstatovat, že se naše výsledky do jisté míry shodují. Shodují se zejména v identifikovaných terpenech, jejichž koncentrace se však liší. Díky genetické plasticitě konopí pravděpodobně nikdy nemohou být výsledky u odlišných genotypů vždy podobné.

Výsledky studie (Giese et al., 2015) ukazují, že se v severoamerických genotypech běžně setkáváme s 50 konopnými terpeny, ale pouze 17 z nich je nejběžnějších. Z těchto 17 jich ale svým obsahem několik převládá a byly zařazeny do tzv. „terpenových super tříd“: myrcen, terpinolen, ocimen, limonen,  $\alpha$ -pinen, humulen, linalool a  $\beta$ -karyofylen. Podobně (Justin T. Fishedick, 2017) analyzoval vzorky konopí z kalifornské konopné lékárny v průběhu jednoho roku a identifikoval pět terpenoidních skupin na základě převládajícího obsahu: myrcen, terpinolen, myrcen/limonen, karyofylen a bisabolol.

Našich deset genotypů bychom mohli podle nejzastoupenějších terpenů rozřadit následovně: **pinenový typ**: Critical Hog a Granddaddy purple, **terpinolenový**: Forbidden fruit, **myrcen**: Green poison,  **$\beta$ -karyofylen**: Critical 2+, Cheese, Chockolope, Mango saphir,  **$\beta$ -karyofylen/myrcen**: Gorilla glue, Tangie.

Genotyp Critical hog se kromě vysoké výtěžnosti vyznačuje tím, že jako jediný obsahuje monoterpen kamfen a má velmi vysoké hodnoty pinenu. Pokud sečteme  $\alpha$ -pinen a  $\beta$ -pinen, zjistíme, že obsah celkový obsah pinenu v této odrůdě přesahuje 32 %, což je oproti ostatním velmi vysoké číslo. Nicméně silice genotypu Granddaddy purple se také řadí mezi pinenové typy a celkový obsah pinenu má dokonce ještě vyšší, a to 41,04 %. Obě tyto odrůdy budou s velkou pravděpodobností většině uživatelů vonět po jehličnanech. Alfa-pinen byl účinný v prevenci akutních zánětlivých stavů (Gil et al., 1989), u lidmi inhalovaného  $\alpha$ -pinenu byl potvrzen bronchodilatační účinek (Jennette et Falk, 1990), inhiboval acetylcholinesterázu (J. M. Mcpartland et Pruitt, 1997; Perry et al., 1996), což naznačuje užitečnost v klinické léčbě Alzheimerovy choroby. Pokud by bylo prokázáno snížení poškození krátkodobé paměti způsobené THC v objektivních randomizovaných klinických studiích (RCT), mohl by najít uplatnění při léčbě demence založené na konopí (Lewis et al., 2018). Byly také prokázány jeho antibiotické vlastnosti a antikarcinogenní vlastnosti u obou izomerů (J. M. McPartland et Russo, 2012; Raman et al., 1995; Setzer et al., 1999). Takže bychom mohli odrůdy řadící se mezi pinenové typy doporučit pacientům, kteří trpí výše zmíněnými problémy.

Genotyp Forbidden fruit byl velmi zajímavý nejen tím, že měl jako jediný z našich genotypů vysoké hodnoty terpinolenu (25,326 %). Byl také jediným, v jehož silici jsme našli felandren, delta-3-karen, alfa-terpinen, cis-beta-ocimen a gama-terpinen, všechny v nízkých koncentracích. Tato silice obsahovala nejméně beta-karyofylenu (7,945 %). Terpinolenové odrůdy konopí by se mohly využít u pacientů, kteří trpí aterosklerózou nebo koronárním onemocněním tepen, jelikož bylo prokázáno, že terpinolen brání oxidaci LDL (Graßmann et al., 2005). U myši měl terpinolen sedativní vlastnosti (Ito et Ito, 2013), ale protože zároveň inhibuje cholinesterázy v přítomnosti THC (Bonesi et al., 2010), mohl by naopak mít povzbuzující účinek.

Třetí skupinou jsou silice s dominantním obsahem myrcenu, z našich genotypů se do této skupiny řadí pouze Green poison s obsahem myrcenu 28,252 %. V jeho silici jsme navíc našli vyšší hodnoty terpenů beta-karyofylenu (16,746 %) a limonenu (14,644 %). Obsahoval také nejvíce humulenu ze všech silic (7,102 %). Podle (Lewis et al., 2018) je  $\beta$ -myrcen pravděpodobně zodpovědný za narkotické a sedativní účinky (Do Vale et al., 2002) mnoha běžných komerčních genotypů konopí. Má účinek na propustnost buněčných membrán, zejména hematoencefalické bariéry, což by mohlo zvyšovat transport kanabinoidů do mozku, je však zapotřebí tuto hypotézu potvrdit. Myrcen má významný analgetický a sedativní účinek (RAO et al., 1990), což by mohlo vést k použití genotypů s vysokým obsahem myrcenu pacienty trpícími bolestí. Prokázal také silné protizánětlivé a antikatabolické účinky (Rufino et al., 2015).

Další skupinou jsou karyofylenové typy, z námi zkoumaných silic se do této skupiny řadí čtyři genotypy: Critical 2+ (40 %), Cheese (20,448 %), Mango Saphir (26,169 %) a Chockolope (16,58 %). Společné mají pouze to, že beta-karyofylen je jejich nejvíce zastoupený terpen, obsahy dalších terpenů se už ale významně liší. Odrůdy C2+ a Che byly zajímavé v tom, že velká většina jejich terpenů měla pozdější retenční časy a řadíme je mezi seskviterpeny. Kromě toho, že odrůda Critical 2+ má rekordní množství beta-karyofylenu, obsahuje také rekordní množství alfa-humulenu (18,034 %), všech ostatních terpenů (až na 7 % nerolidolu) už pak obsahoval

pouze malá množství. Genotyp Cheese má kromě  $\beta$ -karyofylenu vysoký obsah E-( $\beta$ )-farnesenu (7,581%), v čemž je z našich deseti odrůd jedinečný.

$\beta$ -karyofylen je celkově v našich silicích nejvíce zastoupeným terpenem. Váže se selektivně na receptor CB2 a je někdy také klasifikován jako atypický kanabinoid (Gertsch, Pertwee, et Di Marzo, 2010). CB2 receptor se nachází zejména v periferních tkáních v těle, má potenciál pro léčbu zánětu, bolesti, aterosklerózy a osteoporózy (Gertsch, 2008; Gertsch et al., 2008).  $\beta$ -karyofylen je prospěšný při kolitidě (Bento et al., 2011), osteoartritidě (Rufino et al., 2015), cukrovce (Basha et Sankaranarayanan, 2014), mozkové ischemii (Chang et al., 2013), úzkosti a depresích (Bahi et al., 2014), jaterní fibróze (Calleja et al., 2013; Mahmoud et al., 2014) a při Alzheimerě chorobě (Cheng et al., 2014). V neposlední řadě také stimuluje apoptózu a potlačuje růst nádoru (Legault et Pichette, 2007). Všechny odrůdy, které obsahují vysoká množství  $\beta$ -karyofylenu, by se potenciálně mohly využít při léčbě těchto onemocnění.

Poslední skupinou jsou silice, které mají jako hlavní terpen kombinaci přechozích dvou skupin, jedná se o terpeny myrcen a  $\beta$ -karyofylen. Do této skupiny řadíme Tangie a Gorilla glue. Tangie navíc obsahovala poměrně významné množství limonenu (15,056 %).

Hypotéza naší práce předpokládá, že má každý genotyp rozdílné složení terpenů v silici, což můžeme díky výsledkům jediné potvrdit. Dále hypotéza předpokládá, že má každý genotyp jiné cílené využití, díky rozdílnému složení bioaktivních složek. Tuto část hypotézy zatím nemůžeme potvrdit ani vyvrátit a zůstává dále pouze hypotézou.

## 7 Závěr

Tato diplomová práce zkoumala kvalitu silic z deseti různých genotypů léčebného konopí. Z rostliny, jejíž kvalita by již neměla být posuzována pouze podle obsahu THC, ale spíše by na ní mělo být pohlíženo jako na směs mnoha botanických drog s terapeutickým potenciálem.

Genetická plasticita konopí se projevila i v této práci. Každý z deseti zkoumaných genotypů obsahoval ve své silici rozdílné terpenoidy a jejich poměry. Přesto se nám však podařilo nalézt nějaké společné rysy (terpeny) a podle nejzastoupenějšího terpenu jsme genotypy rozdělili do pěti skupin (pinen, terpinolen, myrcen, karyofylen, karyofylen/myrcen).

Částečně se nám podařilo potvrdit hypotézu, předpoklad že má každý genotyp díky rozdílnému složení bioaktivních látek i jiné cílené využití, zatím nelze potvrdit kvůli nedostatku kvalitních studií. Cíle se nám podařilo splnit, a to jak v teoretické, tak v praktické části. Bylo jimi hlavně shrnutí dosavadních poznatků o léčebném konopí a o terpenech, které jeho silice obsahuje a v praktické části pak výroba silic z deseti genotypů konopí pomocí parní destilace a pokus o následný screening a identifikace terpenů.

Ukazuje se, že je velmi potřebné dále zkoumat potenciál konopí. Zejména pak synergické působení složek silice mezi sebou a oblast společného působení terpenoidů a fytkanabinoidů. Důkaz této synergie lze prokázat pouze randomizovanými dvojitě zaslepenými klinickými studiiemi u lidí, nebo fyziologickými zobrazovacími studiiemi, které by prokázali působivou a zásadní objektivní psychometrii nebo metabolické rozdíly v mozkové aktivitě, kde by byly fytkanabinoidy a terpenoidní komponenty prezentovány jednotlivě a následně dohromady.

Je také zapotřebí dále pokračovat v charakterizaci co nejvíce odrůd léčebného konopí a zařazovat je do skupin, aby lékaři věděli, jaké genotypy mohou předepisovat konkrétním pacientům s konkrétními problémy.



## 8 Literatura

- Highlights of prescribing information: EPIDIOLEX. 2018. . Retrieved March 17, 2021, from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/2103651bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651bl.pdf)
- Konopí pro léčebné použití, Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.). Retrieved April 4, 2021, from <https://www.sukl.cz/konopi-pro-lecebne-pouziti>
- State Marijuana Laws - U.S. Map. (n.d.). Retrieved March 1, 2021, from <https://www.governing.com/archive/state-marijuana-laws-map-medical-recreational.html>
- State Medical Marijuana Laws. (n.d.). Retrieved March 1, 2021, from <https://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>
- Abrams, D I, Couey, P., Shade, S. B., Kelly, M. E., Benowitz, N. L. 2011. Cannabinoid–Opioid Interaction in Chronic Pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 90 (6). 844–851. doi: 10.1038/clpt.2011.188.
- Abrams, Donald I. 1998. Medical marijuana: Tribulations and trials. *Journal of Psychoactive Drugs*. 30 (2). 163–169. doi: 10.1080/02791072.1998.10399686.
- Abuhasira, R., Shbiro, L., Landschaft, Y. 2018. , March 1 Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.
- ADAMS, I. B., MARTIN, B. R. 1996. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 91 (11). 1585–1614. doi: 10.1046/j.1360-0443.1996.911115852.x.
- Adorjan, B., Buchbauer, G. 2010. Biological properties of essential oils: an updated review. *Flavour and Fragrance Journal*. 25 (6). 407–426. doi: 10.1002/ffj.2024.
- Aggarwal, PhD, S. K., Carter, MD, MS, G. T., Sullivan, MD, PhD, M. D., ZumBrunnen, PhD, C., Morrill, PhD, R., Mayer, PhD, J. D. 2018. Medicinal use of cannabis in the United States: Historical perspectives, current trends, and future directions. *Journal of Opioid Management*. 5 (3). 153. doi: 10.5055/jom.2009.0016.
- Al-Omari, S. M.-F. of G. S. U. of J. 2007. The effect of thujone and myrcene on diabetes mellitus in albino rats. *Theses.Ju.Edu.Jo*. Retrieved from [https://theses.ju.edu.jo/Original\\_Abstract/JUF0634949.pdf](https://theses.ju.edu.jo/Original_Abstract/JUF0634949.pdf)
- Alexander, S. P. H., Mathie, A., Peters, J. A. 2008. *Guide to Receptors and Channels (GRAC)*, 3rd edition. British Journal of Pharmacology. John Wiley and Sons Inc.
- Anderson, L. C. 1980. LEAF VARIATION AMONG CANNABIS SPECIES FROM A CONTROLLED GARDEN. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*. Vol. 28, N . 61-69 (9 pages).
- Anderson, P. F., Jackson, D. M., Chesher, G. B. 1974. Interaction of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on intestinal motility in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 26 (2). 136–137. doi: 10.1111/j.2042-7158.1974.tb09240.x.
- Arruda, D. C., D’Alexandri, F. L., Katzin, A. M., Uliana, S. R. B. 2005. Antileishmanial activity of the terpene nerolidol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 49 (5). 1679–1687. doi: 10.1128/AAC.49.5.1679-1687.2005.
- Asakura, K., Kanemasa, T., Minagawa, K., Kagawa, K., Yagami, T., Nakajima, M., Ninomiya, M. 2000.  $\alpha$ -Eudesmol, a P/Q-type  $Ca^{2+}$  channel blocker, inhibits neurogenic vasodilation and extravasation following electrical stimulation of trigeminal ganglion. *Brain Research*. 873 (1). 94–101. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02527-0.
- Atwood, B. K., Mackie, K. 2010. a CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *British Journal of Pharmacology*. 160 (3). 467–479. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00729.x.

- Atwood, B. K., Mackie, K. 2010. b THEMED ISSUE: CANNABINOIDS REVIEW CB 2 : a cannabinoid receptor with an identity crisisb ph\_729 467..479. *British Journal of Pharmacology*. 160 (3). 467–479. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00729.x.
- Aydin, E., Türkez, H., Taşdemir, Ş. 2013. Anticancer and antioxidant properties of terpinolen in rat brain cells. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju*. 64 (3). 415–424. doi: 10.2478/10004-1254-64-2013-2365.
- Aydin, S., Demir, T., Öztürk, Y., Başer, K. H. C. 1999. Analgesic activity of *Nepeta italica* L. *Phytotherapy Research*. 13 (1). 20–23. doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(199902)13:1<20::AID-PTR380>3.0.CO;2-J.
- Bachhuber, M. A., Saloner, B., Cunningham, C. O., Barry, C. L. 2014. Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Internal Medicine*. 174 (10). 1668. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4005.
- Baek, S. H., Kim, Y. O., Kwag, J. S., Choi, K. E., Jung, W. Y., Han, D. S. 1998. Boron trifluoride etherate on silica-A modified Lewis acid reagent (VII). Antitumor activity of cannabigerol against human oral epitheloid carcinoma cells. *Archives of Pharmacal Research*. 21 (3). 353–356. doi: 10.1007/BF02975301.
- Bahi, A., Al Mansouri, S., Al Memari, E., Al Ameri, M., Nurulain, S. M., Ojha, S. 2014.  $\beta$ -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiology and Behavior*. 135 . 119–124. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.06.003.
- Baldissera, M. D., Grando, T. H., Souza, C. F., Gressler, L. T., Stefani, L. M., da Silva, A. S., Monteiro, S. G. 2016. In vitro and in vivo action of terpinen-4-ol,  $\gamma$ -terpinen, and  $\alpha$ -Terpinen against *Trypanosoma evansi*. *Experimental Parasitology*. 162 . 43–48. doi: 10.1016/j.exppara.2016.01.004.
- Banerjee, S. P., Snyder, S. H., Mechoulam, R. 1975. Cannabinoids: influence on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 194 (1).
- Barrett, M. L., Scutt, A. M., Evans, F. J. 1986. Cannflavin A and B, prenylated flavones from *Cannabis sativa* L. *Experientia*. 42 (4). 452–453. doi: 10.1007/BF02118655.
- Basha, R. H., Sankaranarayanan, C. 2014.  $\beta$ -Caryophyllene, a natural sesquiterpene, modulates carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Histochemica*. 116 (8). 1469–1479. doi: 10.1016/j.acthis.2014.10.001.
- Basile, A. C., SertiÉ, J. A. A., Freitas, P. C. D., Zanini, A. C. 1988. Anti-inflammatory activity of oleoresin from Brazilian *copaifera*. *Journal of Ethnopharmacology*. 22 (1). 101–109. doi: 10.1016/0378-8741(88)90235-8.
- Ben Sghaier, M., Mousslim, M., Pagano, A., Ammari, Y., Luis, J., Kovacic, H. 2016.  $\beta$ -eudesmol, a sesquiterpene from *Teucrium ramosissimum*, inhibits superoxide production, proliferation, adhesion and migration of human tumor cell. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 46 . 227–233. doi: 10.1016/j.etap.2016.07.019.
- Bennett C. 2010. Early/ancient history. In: Holland J (Ed.). *The Pot Book: A Complete Guide to Cannabis*. Rochester, Vermont: Park Street Press.
- Bento, A. F., Marcon, R., Dutra, R. C., Claudino, R. F., Cola, M., Leite, D. F. P., Calixto, J. B. 2011.  $\beta$ -caryophyllene inhibits dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through CB2 receptor activation and PPAR $\gamma$  pathway. *American Journal of Pathology*. 178 (3). 1153–1166. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.052.
- Bettarini, F., Borgonovi, G. E., Fiorani, T., Gagliardi, I., Caprioli, V., Massardo, P., Ogoche, J. I. J., Hassanali, A., Nyandat, E., Chapya, A. 1993. Antiparasitic compounds from East African plants: Isolation and biological activity of anonaine, matricarianol, canthin-6-one and Karyofylen oxide. *International Journal of Tropical Insect Science*. 14 (01). 93–99. doi: 10.1017/s174275840001345x.

- Bhatia, S. P., McGinty, D., Letizia, C. S., Api, A. M. 2008. Fragrance material review on fenchyl alcohol. *Food and Chemical Toxicology*. 46 (11 SUPPL.). doi: 10.1016/j.fct.2008.06.047.
- Binet, L., Binet, P., Miocque, M., Roux, M., Bernier, A. 1972. Pharmacodynamic properties (sedative action and spasmolytic action) of several aliphatic terpene alcohols. *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 30 (9). 611–616. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4662184/>
- Bomfim, D. S., Ferraz, R. P. C., Carvalho, N. C., Soares, M. B. P., Pinheiro, M. L. B., Costa, E. V., Bezerra, D. P. 2013. Eudesmol isomers induce caspase-mediated apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 113 (5). 300–306. doi: 10.1111/bcpt.12097.
- Bomfim, L. M., Menezes, L. R. A., Rodrigues, A. C. B. C., Dias, R. B., Gurgel Rocha, C. A., Soares, M. B. P., Neto, A. F. S., Nascimento, M. P., Campos, A. F., Silva, L. C. R. C. E., Costa, E. V., Bezerra, D. P. 2016. Antitumour Activity of the Microencapsulation of *Annona vepretorum* Essential Oil. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 118 (3). 208–213. doi: 10.1111/bcpt.12488.
- Bonesi, M., Menichini, F., Tundis, R., Loizzo, M. R., Conforti, F., Passalacqua, N. G., Statti, G. A., Menichini, F. 2010. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of *Pinus* species essential oils and their constituents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 25 (5). 622–628. doi: 10.3109/14756360903389856.
- Booth, J. K., Bohlmann, J. 2019. , July 1 Terpenes in *Cannabis sativa* – From plant genome to humans. *Plant Science*. Elsevier Ireland Ltd.
- Booth, J. K., Page, J. E., Bohlmann, J. 2017. Terpene synthases from *Cannabis sativa*. *PLoS ONE*. 12 (3). doi: 10.1371/journal.pone.0173911.
- Bornheim, L. M., Grillo, M. P. 1998. Characterization of cytochrome P450 3a inactivation by cannabidiol: Possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator. *Chemical Research in Toxicology*. 11 (10). 1209–1216. doi: 10.1021/tx9800598.
- Boucher, F., Paris, M., Cosson, L. 1977. Presence of two chemotypes in *Cannabis sativa* from South Africa. *Agris.Fao.Org*. Retrieved from <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=GB19780247289>
- Bradford, A. C., Bradford, W. D. 2016. Medical marijuana laws reduce prescription medication use in medicare part d. *Health Affairs*. 35 (7). 1230–1236. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1661.
- Bradford, A. C., Bradford, W. D. 2017. Medical Marijuana Laws May Be Associated With A Decline In The Number Of Prescriptions For Medicaid Enrollees. *Health Affairs*. 36 (5). 945–951. doi: 10.1377/hlthaff.2016.1135.
- Brenneisen, R. 2007. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In: *Marijuana and the Cannabinoids*. p. 17–49. Humana Press.
- Bridgeman, M. B., Abazia, D. T. 2017. Medicinal cannabis: History, pharmacology, and implications for the acute care setting. *P and T*. 42 (3). 180–188. Retrieved from </pmc/articles/PMC5312634/>
- Brown, S. M., Wager-Miller, J., Mackie, K. 2002. Cloning and molecular characterization of the rat CB2 cannabinoid receptor. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Structure and Expression*. 1576 (3). 255–264. doi: 10.1016/S0167-4781(02)00341-X.
- Buchbauer, G., Jirovetz, L., Jäger, W., Plank, C., Dietrich, H. 1993. Fragrance Compounds and Essential Oils with Sedative Effects upon Inhalation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 82 (6). 660–664. doi: 10.1002/jps.2600820623.

- Burits, M., Bucar, F. 2000. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy Research*. 14 (5). 323–328. doi: 10.1002/1099-1573(200008)14:5<323::AID-PTR621>3.0.CO;2-Q.
- Burstein, S., Levin, E., Varanelli, C. 1973. Prostaglandins and cannabis-II inhibition of biosynthesis by the naturally occurring cannabinoids. *Biochemical Pharmacology*. 22 (22). 2905–2910. doi: 10.1016/0006-2952(73)90158-5.
- Caffarel, M. M., Andradas, C., Mira, E., Pérez-Gómez, E., Cerutti, C., Moreno-Bueno, G., Flores, J. M., García-Real, I., Palacios, J., Mañes, S., Guzmán, M., Sánchez, C. 2010. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Molecular Cancer*. 9 (1). 196. doi: 10.1186/1476-4598-9-196.
- Callaway, J. C. 2004. Hempseed as a nutritional resource: An overview. In: *Euphytica*. Vol. 140. p. 65–72. Kluwer Academic Publishers.
- Calleja, M. A., Vieites, J. M., Montero-Meterdez, T., Torres, M. I., Faus, M. J., Gil, A., Suárez, A. 2013. The antioxidant effect of  $\beta$ -caryophyllene protects rat liver from carbon tetrachloride-induced fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation. *British Journal of Nutrition*. 109 (3). 394–401. doi: 10.1017/S0007114512001298.
- Camargos, H. S., Moreira, R. A., Mendanha, S. A., Fernandes, K. S., Dorta, M. L., Alonso, A. 2014. Terpenes increase the lipid dynamics in the *Leishmania* plasma membrane at concentrations similar to their IC50 values. *PLoS ONE*. 9 (8). doi: 10.1371/journal.pone.0104429.
- Campbell, W. E., Gammon, D. W., Smith, P., Abrahams, M., Purves, T. D. 1997. Composition and Antimalarial Activity in Vitro of the Essential Oil of *Tetradenia riparia*. *Planta Medica*. 63 (03). 270–272. doi: 10.1055/s-2006-957672.
- 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. doi: 10.1111/j.1476-5381.1974.tb08576.x.
- CARLINI, ELISALDO A., CUNHA, J. M. 1981. Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 21 (S1). 417S-427S. doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb02622.x.
- Carson, C. F., Riley, T. V. 1995. Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Journal of Applied Bacteriology*. 78 (3). 264–269. doi: 10.1111/j.1365-2672.1995.tb05025.x.
- Carter, G. T., Weydt, P., Kyashna-Tocha, M., Abrams, D. I., Francisco, S. (2004) *Medicinal cannabis: Rational guidelines for dosing* The Cyber Anthropology Institute Seattle WA 98145 USA. .
- Cascone, P., Iodice, L., Maffei, M. E., Bossi, S., Arimura, G. ichiro, Guerrieri, E. 2015. Tobacco overexpressing  $\beta$ -ocimene induces direct and indirect responses against aphids in receiver tomato plants. *Journal of Plant Physiology*. 173 . 28–32. doi: 10.1016/j.jplph.2014.08.011.
- Chang, H. J., Kim, J. M., Lee, J. C., Kim, W. K., Chun, H. S. 2013. Protective effect of  $\beta$ -caryophyllene, a natural bicyclic sesquiterpene, against cerebral ischemic injury. *Journal of Medicinal Food*. 16 (6). 471–480. doi: 10.1089/jmf.2012.2283.
- Chaves, J. S., Leal, P. C., Pianowisky, L., Calixto, J. B. 2008. Pharmacokinetics and tissue distribution of the sesquiterpene  $\alpha$ -humulene in mice. *Planta Medica*. 74 (14). 1678–1683. doi: 10.1055/s-0028-1088307.
- Cheng, Y., Dong, Z., Liu, S. 2014.  $\beta$ -Caryophyllene Ameliorates the Alzheimer-Like Phenotype in APP/PS1 Mice through CB2 Receptor Activation and the PPAR $\gamma$  Pathway. *Pharmacology*. 94 (1–2). 1–12. doi: 10.1159/000362689.

- Chiou, L. C., Ling, J. Y., Chang, C. C. 1997. Chinese herb constituent  $\beta$ -eudesmol alleviated the electroshock seizures in mice and electrographic seizures in rat hippocampal slices. *Neuroscience Letters*. 231 (3). 171–174. doi: 10.1016/S0304-3940(97)00557-0.
- Cichewicz, D. L. 2004. , January 30 Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sciences*. Elsevier Inc.
- Clarke, R. C. 1998. Maintenance of Cannabis germplasm in the Vavilov Research Institute gene bank-five year report. Internationalhempassociation.Org. Retrieved from <http://www.internationalhempassociation.org/jiha/jiha5207.html>
- Conner, S. N., Bedell, V., Lipsey, K., Macones, G. A., Cahill, A. G., Tuuli, M. G. 2016. , October 1 Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Cornwell, P. A., Barry, B. W. 2011. Sesquiterpene Components of Volatile Oils as Skin Penetration Enhancers for the Hydrophilic Permeant 5-Fluorouracil. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 46 (4). 261–269. doi: 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03791.x.
- Crowell, P. L., Gould, M. N. 1994. Chemoprevention and therapy of cancer by d-limonen. *Critical Reviews in Oncogenesis*. Begell House Inc.
- Crowell, Pamela L. 1999. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. In: *Journal of Nutrition*. Vol. 129. American Institute of Nutrition.
- Dalterio, S., Bartke, A., Mayfield, D. 1985. Effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on testosterone production in vitro: Influence of  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  or glucose. *Life Sciences*. 37 (15). 1425–1433. doi: 10.1016/0024-3205(85)90082-7.
- Davis, W. M., Hatoum, N. S. 1983. Neurobehavioral actions of cannabichromene and interactions with  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *General Pharmacology: The Vascular System*. 14 (2). 247–252. doi: 10.1016/0306-3623(83)90004-6.
- Dayanandan, P., Kaufman, P. B. 1976. TRICHOMES OF CANNABIS SATIVA L. (CANNABACEAE). *American Journal of Botany*. 63 (5). 578–591. doi: 10.1002/j.1537-2197.1976.tb11846.x.
- De Meijer, E. P. M., Bagatta, M., Carboni, A., Crucitti, P., Moliterni, V. M. C., Ranalli, P., Mandolino, G. 2003. The inheritance of chemical phenotype in Cannabis sativa L. *Genetics*. 163 (1). 335–346. doi: 10.1093/genetics/163.1.335.
- de Urbina, A. V. O., Martín, M. L., Montero, M. J., Morán, A., Román, L. S. 1989. Sedating and antipyretic activity of the essential oil of Calamintha sylvatica subsp. ascendens. *Journal of Ethnopharmacology*. 25 (2). 165–171. doi: 10.1016/0378-8741(89)90018-4.
- Devane, W. A., Dysarz Iii, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., Howlett, A. C. (n.d.)Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat BrainCiteseer. Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.572.7935&rep=rep1&type=pdf>
- Devane, W. A., Dysarz Iii, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., Howlett, A. C. 1988. Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat Brain.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Thiele, E. A., Wright, S. 2017. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 376 (21). 2011–2020. doi: 10.1056/nejmoa1611618.
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., Wilson, C. A., Patel, A., Cilio, M. R. 2016. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*. 15 (3). 270–278. doi: 10.1016/S1474-

4422(15)00379-8.

- Di Marzo, V., Fontana, A. 1995. , July 1 Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: "Killing two birds with one stone." Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. Churchill Livingstone.
- Dioscorides, Pedanius 1968. The Greek herbal of Dioscorides Translated by Goodyer J, Gunther RWT. Hafner Publishing, London, UK.
- Do Vale, T. G., Furtado, E. C., Santos, J. G., Viana, G. S. B. 2002. Central effects of citral, myrcene and limonen, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (mill.) N.E. Brown. *Phytomedicine*. 9 (8). 709–714. doi: 10.1078/094471102321621304.
- Dolores García-Gimenez, M., Gómez, M. A., Sáenz, M. T., García, M. D., Fernández, M. A. 1999. Study of the Topical Anti-Inflammatory Activity of *Achillea ageratum* on Chronic and Acute Inflammation Models. *Z. Naturforsch.* 54 . 1. doi: 10.1515/znc-1999-1113.
- ElSohly, H. N., Turner, C. E. 1982. Iso-cannabispiran, a new spiro compound isolated from Panamenian variant of *Cannabis sativa* L. *Experientia*. 38 (2). 229. doi: 10.1007/BF01945080.
- ElSohly, M. A., Stanford, D. F., Murphy, T. P., Lester, B. M., Wright, L. L., Smeriglio, V. L., Verter, J., Bauer, C. R., Shankaran, S., Bada, H. S., Walls, H. C. 1999. Immunoassay and GC-MS Procedures for the Analysis of Drugs of Abuse in Meconium. *Journal of Analytical Toxicology*. 23 (6). 436–445. doi: 10.1093/jat/23.6.436.
- ElSohly, Mahmoud A., Slade, D. 2005. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. In: *Life Sciences*. Vol. 78. p. 539–548. Pergamon.
- Elzinga S, Fishedick, J., Podkolinski R, Jc, R. 2015. Cannabinoids and Terpenes as Chemotaxonomic Markers in *Cannabis*. *Nat Prod Chem Res*. 3 . 181. doi: 10.4172/2329-6836.1000181.
- Ema 2011. Public summary of opinion on orphan designation - Nabilone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis .
- Emcdda 2018. Questions and answers for policymaking Medical use of cannabis and cannabinoids. Luxemburg. Retrieved from [https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking_en)
- Evans, F. 1991. a Cannabinoids: The Separation of Central from Peripheral Effects on a Structural Basis. *Planta Medica*. 57 (S 1). S60–S67. doi: 10.1055/s-2006-960231.
- Evans, F. 1991. b Cannabinoids: The Separation of Central from Peripheral Effects on a Structural Basis. *Planta Medica*. 57 (S 1). S60–S67. doi: 10.1055/s-2006-960231.
- FAIRBAIRN, J. W., PICKENS, J. T. 1981. ACTIVITY OF CANNABIS IN RELATION TO ITS  $\Delta^9$ -trans-TETRAHYDROCANNABINOL CONTENT. *British Journal of Pharmacology*. 72 (3). 401–409. doi: 10.1111/j.1476-5381.1981.tb10990.x.
- Falk, A., Löf, A., Hagberg, M., Wigaeus Hjelm, E., Wang, Z. 1991. Human exposure to 3-carene by inhalation: Toxicokinetics, effects on pulmonary function and occurrence of irritative and CNS symptoms. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 110 (2). 198–205. doi: 10.1016/S0041-008X(05)80002-X.
- Farag, R. S., Shalaby, A. S., El-Baroty, G. A., Ibrahim, N. A., Ali, M. A., Hassan, E. M. 2004. Chemical and biological evaluation of the essential oils of different *Melaleuca* species. *Phytotherapy Research*. 18 (1). 30–35. doi: 10.1002/ptr.1348.
- Fellermeier, M., Eisenreich, W., Bacher, A., Zenk, M. H. 2001. Biosynthesis of cannabinoids. *European Journal of Biochemistry*. 268 (6). 1596–1604. doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.02030.x.
- Fellermeier, M., Zenk, M. H. 1998. Prenylation of olivetolate by a hemp transferase yields cannabigerolic acid, the precursor of tetrahydrocannabinol. *FEBS Letters*. 427 (2). 283–285. doi: 10.1016/S0014-5793(98)00450-5.

- Fernandes, E. S., Passos, G. F., Medeiros, R., da Cunha, F. M., Ferreira, J., Campos, M. M., Pianowski, L. F., Calixto, J. B. 2007. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. *European Journal of Pharmacology*. 569 (3). 228–236. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.04.059.
- Fernandes, O. F., Costa, T. R., Costa, M. R., Soares, A. J., Pereira, A. J., Silva, M. R. 2000. *Cryptococcus neoformans* isolated from patients with AIDS. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 33 (1). 75–78. doi: 10.1590/s0037-86822000000100011.
- Fernández-Ruiz, J., Moreno-Martet, M., Rodríguez-Cueto, C., Palomo-Garo, C., Gómez-Cañas, M., Valdeolivas, S., Guaza, C., Romero, J., Guzmán, M., Mechoulam, R., Ramos, J. A. 2011. Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders. *British Journal of Pharmacology*. 163 (7). 1365–1378. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01365.x.
- Ferraro, L., Tomasini, M. C., Cassano, T., Bebe, B. W., Siniscalchi, A., O'Connor, W. T., Magee, P., Tanganelli, S., Cuomo, V., Antonelli, T. 2001. Cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 inhibits rat cortical dialysate  $\gamma$ -aminobutyric acid levels. *Journal of Neuroscience Research*. 66 (2). 298–302. doi: 10.1002/jnr.1224.
- Filipsson, A. F., Löf, A., Hagberg, M., Hjelm, E. W., Wang, Z. 1993. D-limonen exposure to humans by inhalation: Uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 38 (1). 77–88. doi: 10.1080/15287399309531702.
- Fischedick, J., Van Der Kooy, F., Verpoorte, R. 2010. Cannabinoid receptor 1 binding activity and quantitative analysis of *Cannabis sativa* L. smoke and vapor. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 58 (2). 201–207. doi: 10.1248/cpb.58.201.
- Fischedick, Justin T. 2017. Identification of Terpenoid Chemotypes Among High (-)- trans -  $\Delta$  9 - Tetrahydrocannabinol-Producing *Cannabis sativa* L. Cultivars . *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2 (1). 34–47. doi: 10.1089/can.2016.0040.
- Fischedick, Justin Thomas, Hazekamp, A., Erkelens, T., Choi, Y. H., Verpoorte, R. 2010. Metabolic fingerprinting of *Cannabis sativa* L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry*. 71 (17–18). 2058–2073. doi: 10.1016/j.phytochem.2010.10.001.
- Fitsiou, E., Anastopoulos, I., Chlichlia, K., Galanis, A., Kourkoutas, I., Panayiotidis, M. I., Pappa, A. 2016. Antioxidant and antiproliferative properties of the essential oils of *Satureja thymbra* and *Satureja parnassica* and their major constituents. *Anticancer Research*. 36 (11). 5757–5763. doi: 10.21873/anticancer.11159.
- Formukong, E. A., Evans, A. T., Evans, F. J. 1988. Inhibition of the cataleptic effect of tetrahydrocannabinol by other constituents of *Cannabis sativa* L. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 40 (2). 132–134. doi: 10.1111/j.2042-7158.1988.tb05198.x.
- Foroughi, M., Henderson, G., Sargent, M. A., Steinbok, P. 2011. Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas - Possible role of Cannabis inhalation. *Child's Nervous System*. 27 (4). 671–679. doi: 10.1007/s00381-011-1410-4.
- Franz, C., Novak, J. 2010. Sources of essential oils. In: *Handbook of essential oils science, technology, and applications*. p. 39–81.
- Freeman, T. P., Hindocha, C., Green, S. F., Bloomfield, M. A. P. 2019. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ*. 365 .
- Gagne, S. J., Stout, J. M., Liu, E., Boubakir, Z., Clark, S. M., Page, J. E. 2012. Identification of olivetolic acid cyclase from *Cannabis sativa* reveals a unique catalytic route to plant polyketides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 109 (31). 12811–12816. doi: 10.1073/pnas.1200330109.

- Gaoni, Y., Mechoulam, R. 1964. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*. 86 (8). 1646–1647. doi: 10.1021/ja01062a046.
- Gerritsen, M. E., Carley, W. W., Ranges, G. E., Shen, C. P., Phan, S. A., Ligon, G. F., Perry, C. A. 1995. Flavonoids inhibit cytokine-induced endothelial cell adhesion protein gene expression. *American Journal of Pathology*. 147 (2). 278–292. Retrieved from /pmc/articles/PMC1869822/?report=abstract
- Gertsch, J. 2008. Antiinflammatory cannabinoids in diet – towards a better understanding of CB2 receptor action? *Communicative & Integrative Biology*. 1 (1). 26–28. doi: 10.4161/cib.1.1.6568.
- Gertsch, J., Leonti, M., Raduner, S., Racz, I., Chen, J. Z., Xie, X. Q., Altmann, K. H., Karsak, M., Zimmer, A. 2008. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105 (26). 9099–9104. doi: 10.1073/pnas.0803601105.
- Gertsch, J., Pertwee, R. G., Di Marzo, V. 2010. Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant - Do they exist? *British Journal of Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc.
- Gertsch, J., Pertwee, R. G., Marzo, V. Di 2010. THEMED ISSUE: CANNABINOIDS REVIEW Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant-do they exist?b ph\_745 523..529. *British Journal of Pharmacology*. 160 (3). 523–529. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00745.x.
- Giancaspro, G. I., Kim, N.-C., Venema, J., De Mars, S., Devine, J., Celestino, C., Feaster, C. E., Firschein, B. A., Waddell, M. S., Gardner, S. M., Jones, E. (n.d.)The Advisability and Feasibility of Developing USP Standards for Medical Cannabis.
- Giese, M. W., Lewis, M. A., Giese, L., Smith, K. M. 2015. Development and validation of a reliable and robust method for the analysis of cannabinoids and terpenes in cannabis. *Journal of AOAC International*. 98 (6). 1503–1522. doi: 10.5740/jaoacint.15-116.
- Gil, M. L., Jimenez, J., Ocete, M. A., Zarzuelo, A., Cabo, M. M. 1989. Comparative study of different essential oils of *Bupleurum gibraltarium* Lamarck. *Pharmazie*. 44 (4). 284–287. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/2772005>
- Gill, E. W., Paton, W. D. M., Pertwee, R. G. 1970. Preliminary experiments on the chemistry and pharmacology of cannabis. *Nature*. Nature Publishing Group.
- Glass, M., Dragunow, M., Faull, R. L. M. 1997. Cannabinoid receptors in the human brain: A detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*. 77 (2). 299–318. doi: 10.1016/S0306-4522(96)00428-9.
- Goulart, H. R., Kimura, E. A., Peres, V. J., Couto, A. S., Duarte, F. A. A., Katzin, A. M. 2004. Terpenes arrest parasite development and inhibit biosynthesis of isoprenoids in *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 48 (7). 2502–2509. doi: 10.1128/AAC.48.7.2502-2509.2004.
- Govindarajan, M., Rajeswary, M., Benelli, G. 2016.  $\delta$ -kadinene, Calarene and  $\delta$ -4-Carene from *Kadsura heteroclita* Essential Oil as Novel Larvicides Against Malaria, Dengue and Filariasis Mosquitoes. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 19 (7). 565–571. doi: 10.2174/1386207319666160506123520.
- Govindarajan, M., Rajeswary, M., Hoti, S. L., Bhattacharyya, A., Benelli, G. 2016. Eugenol,  $\alpha$ -pinene and  $\beta$ -caryophyllene from *Plectranthus barbatus* essential oil as eco-friendly larvicides against malaria, dengue and Japanese encephalitis mosquito vectors. *Parasitology Research*. 115 (2). 807–815. doi: 10.1007/s00436-015-4809-0.
- Grant, K. S., Petroff, R., Isoherranen, N., Stella, N., Burbacher, T. M. 2018. , February 1 Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.



- Graßmann, J., Hippeli, S., Spitzenberger, R., Elstner, E. F. 2005. The monoterpene terpinolen from the oil of *Pinus mugo* L. in concert with  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene effectively prevents oxidation of LDL. *Phytomedicine*. 12 (6–7). 416–423. doi: 10.1016/j.phymed.2003.10.005.
- Griffin, G., Tao, Q., Abood, M. E. 2000. Cloning and Pharmacological Characterization of the Rat CB2 Cannabinoid Receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 292 (3).
- Grotenhermen, F., Müller-Vahl, K. 2012. Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. *Deutsches Arzteblatt International*. 109 (29–30). 495–501. doi: 10.3238/arztebl.2012.0495.
- Grotenhermen, F., Müller-Vahl, K. 2016. Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*. 35 (5–6). 378–405. doi: 10.1080/07352689.2016.1265360.
- Guimarães, A. G., Quintans, J. S. S., Quintans-Júnior, L. J. 2013. , January Monoterpenes with analgesic activity - A systematic review. *Phytotherapy Research*.
- Günnewich, N., Page, J. E., Köllner, T. G., Degenhardt, J., Kutchan, T. M. 2007. Functional Expression and Characterization of Trichome-Specific (-)-Limonen Synthase and (+)- $\alpha$ -Pinene Synthase from *Cannabis sativa*. *Natural Product Communications*. 2 (3). 1934578X0700200. doi: 10.1177/1934578X0700200301.
- Guy, G. W., Stott, C. G. 2005. The development of Sativex® — a natural cannabis-based medicine. In: *Cannabinoids as Therapeutics*. p. 231–263. Birkhäuser Basel.
- Guzmán, M., Duarte, M. J., Blázquez, C., Ravina, J., Rosa, M. C., Galve-Roperh, I., Sánchez, C., Velasco, G., González-Feria, L. 2006. A pilot clinical study of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal of Cancer*. 95 (2). 197–203. doi: 10.1038/sj.bjc.6603236.
- Gwanzura, L., McFarland, W., Alexander, D., Burke, R. L., Katzenstein, D. 1998. Association between Human Immunodeficiency Virus and Herpes Simplex Virus Type 2 Seropositivity among Male Factory Workers in Zimbabwe. *The Journal of Infectious Diseases*. 177 (2). 481–484. doi: 10.1086/517381.
- Hammerschmidt, F.-J., Clark, A. M., Soliman, F. M., El-Kashoury, E.-S. A., Abd El-Kawy, M. M., El-Fishawy, A. M. 1993. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils of *Jasania candicans* and *J. montana*. *Planta Medica*. 59 (01). 68–70. doi: 10.1055/s-2006-959607.
- Hampson, A. J., Grimaldi, M., Axelrod, J., Wink, D. 1998. Cannabidiol and (-) $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95 (14). 8268–8273. doi: 10.1073/pnas.95.14.8268.
- Hampson AJ, Grimaldi M, Lolic M, Wink D, Rosenthal R, Axelrod J 2000. Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann N Y Acad Sci*. p. 274–282.
- Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Muñoz, E., Tagliabatella-Scafati, O., Appendino, G. 2016. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural Product Reports*. 33 (12). 1357–1392. doi: 10.1039/C6NP00074F.
- Haroutounian, S., Ratz, Y., Ginosar, Y., Furmanov, K., Saifi, F., Meidan, R., Davidson, E. 2016. , November 28 The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *Clinical Journal of Pain*. Lippincott Williams and Wilkins.

- Hart, C. L., Van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R. W., Fischman, M. W. 2001. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*. 25 (5). 757–765. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00273-1.
- Hartsel, J. A., Eades, J., Hickory, B., Makriyannis, A. 2016. Cannabis sativa and Hemp. In: *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. p. 735–754. Elsevier Inc. ISBN: 9780128021477.
- Hatoum, N. S., Davis, W. M., Elsohly, M. A., Turner, C. E. 1981. Perinatal exposure to cannabichromene and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol: Separate and combined effects on viability of pups and on male reproductive system at maturity. *Toxicology Letters*. 8 (3). 141–146. doi: 10.1016/0378-4274(81)90042-4.
- Hazekamp, A., Fisedick, J. T. 2012. Cannabis - from cultivar to chemovar. *Drug Testing and Analysis*. 4 (7–8). 660–667. doi: 10.1002/dta.407.
- Hazekamp, Arno, Tejkalová, K., Papadimitriou, S. 2016. Cannabis: From Cultivar to Chemovar II - A Metabolomics Approach to Cannabis Classification. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 1 (1). 202–215. doi: 10.1089/can.2016.0017.
- Hazekamp, Arno, Ware, M. A., Muller-Vahl, K. R., Abrams, D., Grotenhermen, F. 2013. The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids—An International Cross-Sectional Survey on Administration Forms. *Journal of Psychoactive Drugs*. 45 (3). 199–210. doi: 10.1080/02791072.2013.805976.
- Hemmerlin, A., Harwood, J. L., Bach, T. J. 2012. , April 1 A raison d'être for two distinct pathways in the early steps of plant isoprenoid biosynthesis? *Progress in Lipid Research*. Pergamon.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., De Costa, B. R., Rice, K. C. 1991. Characterization and Localization of Cannabinoid Receptors in Rat Brain: A Quantitative in vitro Autoradiographic Study *The Journal of Neuroscience*. Vol. 7. Retrieved from <https://www.jneurosci.org/content/11/2/563.short>
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., De Costa, B. R., Rice, K. C. 1990. Cannabinoid receptor localization in brain (tetrahydrocannabinol/autoradiography/basal ganglia/hippocampus/cerebellum) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 87. Retrieved from <https://www.pnas.org/content/87/5/1932.short>
- Hillig, K. W. 2004. A chemotaxonomic analysis of terpenoid variation in Cannabis. *Biochemical Systematics and Ecology*. 32 (10). 875–891. doi: 10.1016/j.bse.2004.04.004.
- Hirota, R., Nakamura, H., Bhatti, S. A., Ngatu, N. R., Muzembo, B. A., Dumavibhat, N., Eitoku, M., Sawamura, M., Suganuma, N. 2012. Limonen inhalation reduces allergic airway inflammation in *Dermatophagoides farinae*-treated mice. *Inhalation Toxicology*. 24 (6). 373–381. doi: 10.3109/08958378.2012.675528.
- Hirota, R., Roger, N. N., Nakamura, H., Song, H.-S., Sawamura, M., Suganuma, N. 2010. Anti-inflammatory Effects of Limonen from Yuzu (*Citrus junos* Tanaka) Essential Oil on Eosinophils. *Journal of Food Science*. 75 (3). H87–H92. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01541.x.
- Holdcroft, A., Maze, M., Doré, C., Tebbs, S., Thompson, S. 2006. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology*. 104 (5). 1040–1046. doi: 10.1097/00000542-200605000-00021.
- Hollister, L. E. 1974. Structure-Activity Relationships in Man of Cannabis Constituents, and Homologs and Metabolites of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol. In: *Newer Concepts of Cannabis Action and Opiate Dependence*. p. 3–11. S. Karger AG.

- Indian Hemp Drugs Commission 1894. Report of the Indian Hemp Drugs Commission. . I (19). 1894–1895. Retrieved from [https://newtax.files.wordpress.com/2017/08/vol-1-indian-hemp-text-1-19-74464868\\_19\\_38.pdf](https://newtax.files.wordpress.com/2017/08/vol-1-indian-hemp-text-1-19-74464868_19_38.pdf)
- Ito, K., Ito, M. 2013. The sedative effect of inhaled terpinolen in mice and its structure-activity relationships. *Journal of Natural Medicines*. 67 (4). 833–837. doi: 10.1007/s11418-012-0732-1.
- Jennette, J. C., Falk, R. J. 1990. Adult Minimal Change Glomerulopathy With Acute Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 16 (5). 432–437. doi: 10.1016/S0272-6386(12)80055-2.
- Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., Fallon, M. T. 2010. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 39 (2). 167–179. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008.
- Johnson, J. R., Lossignol, D., Burnell-Nugent, M., Fallon, M. T. 2013. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management*. 46 (2). 207–218. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014.
- Kimura, Y., Sumiyoshi, M. 2012. Effects of an *Atractylodes lancea* rhizome extract and a volatile component  $\beta$ -eudesmol on gastrointestinal motility in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 141 (1). 530–536. doi: 10.1016/j.jep.2012.02.031.
- Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H. 1983. Antihepatotoxic principles of *atractylodes* rhizomes. *Journal of Natural Products*. 46 (5). 651–654. doi: 10.1021/np50029a010.
- Kleiman, M., Hawdon, J. 2011. Encyclopedia of drug policy. . Retrieved from
- Klein, T. W., Newton, C., Friedman, H. 1998. , August 1 Cannabinoid receptors and immunity. *Immunology Today*. Elsevier Ltd.
- Komiya, M., Takeuchi, T., Harada, E. 2006. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behavioural Brain Research*. 172 (2). 240–249. doi: 10.1016/j.bbr.2006.05.006.
- Komori, T., Fujiwara, R., Tanida, M., Nomura, J., Yokoyama, M. M. 1995. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *NeuroImmunoModulation*. 2 (3). 174–180. doi: 10.1159/000096889.
- Kovar, K., Gropper, B., Friess, D., Ammon, H. 1987. Blood Levels of 1,8-Cineole and Locomotor Activity of Mice After Inhalation and Oral Administration of Rosemary Oil . *Planta Medica*. 53 (04). 315–318. doi: 10.1055/s-2006-962725.
- Lamarck, J.-B. 1811. Encyclopédie méthodique, botanique: Suppl. 2: Panckoucke.
- Langenheim, J. H. 1994. Higher plant terpenoids: A phyto-centric overview of their ecological roles. *Journal of Chemical Ecology*. 20 (6). 1223–1280. doi: 10.1007/BF02059809.
- Lapczynski, A., Bhatia, S. P., Letizia, C. S., Api, A. M. 2008. Fragrance material review on nerolidol (isomer unspecified). *Food and Chemical Toxicology*. 46 (11 SUPPL.). S247–S250. doi: 10.1016/j.fct.2008.06.063.
- Legault, J., Pichette, A. 2007. Potentiating effect of  $\beta$ -caryophyllene on anticancer activity of  $\alpha$ -humulene, isocaryophyllene and paclitaxel. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 59 (12). 1643–1647. doi: 10.1211/jpp.59.12.0005.
- Lehmann, T., Brenneisen, R. 1995. High Performance Liquid Chromatographic Profiling of Cannabis Products. *Journal of Liquid Chromatography*. 18 (4). 689–700. doi: 10.1080/10826079508009265.

- Leweke, F. M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C. W., Hoyer, C., Klosterkötter, J., Hellmich, M., Koethe, D. 2012. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*. 2 . 94e. doi: 10.1038/tp.2012.15.
- Lewis, M. A., Russo, E. B., Smith, K. M. 2018. Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars. *Planta Medica*. 84 (4). 225–233. doi: 10.1055/s-0043-122240.
- Li, H.-L. 1973. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Economic Botany*. 28 (4). 437–448. doi: 10.1007/BF02862859.
- Li, Y., Li, T., Miao, C., Li, J., Xiao, W., Ma, E. 2013.  $\beta$ -Eudesmol Induces JNK-Dependent Apoptosis through the Mitochondrial Pathway in HL60 Cells. *Phytotherapy Research*. 27 (3). 338–343. doi: 10.1002/ptr.4727.
- Lima, N. G. P. B., De Sousa, D. P., Pimenta, F. C. F., Alves, M. F., De Souza, F. S., MacEdo, R. O., Cardoso, R. B., De Moraes, L. C. S. L., Melo Diniz, M. D. F. F., De Almeida, R. N. 2013. Anxiolytic-like activity and GC-MS analysis of (R)-(+)-limonen fragrance, a natural compound found in foods and plants. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 103 (3). 450–454. doi: 10.1016/j.pbb.2012.09.005.
- Linnaeus, C. 1800. *Species Plantarum*. vol. 4. Im.
- Liu, S. L. 1990. Therapeutic effects of borneol-walnut oil in the treatment of purulent otitis media. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi = Chinese Journal of Modern Developments in Traditional Medicine / Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Yan Jiu Hui (Chou), Zhong Yi Yan Jiu Yuan, Zhu Ban*. 10 (2). 93–95, 69. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/2364470>
- Lockwood, G. B. 2001. , November 30 Techniques for gas chromatography of volatile terpenoids from a range of matrices. *Journal of Chromatography A*. Elsevier.
- Loewe, S. 1945. Marijuana activity of cannabinol. *Science*. 102 (2659). 615–616. doi: 10.1126/science.102.2659.615.
- Lopes, N. P., Kato, M. J., Andrade, E. H. D. A., Maia, J. G. S., Yoshida, M., Planchart, A. R., Katzin, A. M. 1999. Antimalarial use of volatile oil from leaves of *Virola surinamensis* (Rol.) Warb. by Waiapi Amazon Indians. *Journal of Ethnopharmacology*. 67 (3). 313–319. doi: 10.1016/S0378-8741(99)00072-0.
- Lorenzetti, B. B., Souza, G. E. P., Sarti, S. J., Santos Filho, D., Ferreira, S. H. 1991. Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. *Journal of Ethnopharmacology*. 34 (1). 43–48. doi: 10.1016/0378-8741(91)90187-I.
- Lucas, P., Walsh, Z. 2017. Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: A survey of authorized medical cannabis patients. *International Journal of Drug Policy*. 42 . 30–35. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.01.011.
- MacCallum, C. A., Russo, E. B. 2018. , March 1 Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.
- Maccarrone, M., Bab, I., Bíró, T., Cabral, G. A., Dey, S. K., Di Marzo, V., Konje, J. C., Kunos, G., Mechoulam, R., Pacher, P., Sharkey, K. A., Zimmer, A. 2015. , May 1 Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd.
- Mahmoud, M. F., Swefy, S. El, Hasan, R. A., Ibrahim, A. 2014. Role of cannabinoid receptors in hepatic fibrosis and apoptosis associated with bile duct ligation in rats. *European Journal of Pharmacology*. 742 . 118–124. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.021.
- Maisonnasse, A., Lenoir, J.-C., Beslay, D., Crauser, D., Le Conte, Y. 2010. E- $\beta$ -Ocimene, a Volatile Brood Pheromone Involved in Social Regulation in the Honey Bee Colony (*Apis mellifera*). *PLoS ONE*. 5 (10). e13531. doi: 10.1371/journal.pone.0013531.
- Malfait, A. M., Gallily, R., Sumariwalla, P. F., Malik, A. S., Andreakos, E., Mechoulam, R.,

- Feldmann, M. 2000. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 97 (17). 9561–9566. doi: 10.1073/pnas.160105897.
- Malmo-Levine, D. 2010. Recent history. In: J. Holland (Ed.). *The Pot Book: A Complete Guide to Cannabis*. Rochester, Vermont: Park Street Press.
- Martinez, M. 2000. *A Brief History of Marijuana*. Quick American Archives, Oakland, California, USA. 1–18.
- Mathew, R. J., Wilson, W. H. 1993. Acute changes in cerebral blood flow after smoking marijuana. *Life Sciences*. 52 (8). 757–767. doi: 10.1016/0024-3205(93)90239-Y.
- Matsuda, L. A., Bonner, T. I., Lolait, S. J. 1993. Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *Journal of Comparative Neurology*. 327 (4). 535–550. doi: 10.1002/cne.903270406.
- Mcpartland, J. 1999. Article in *Alternative Therapies in Health and Medicine*. Retrieved from <http://www>.
- McPartland, J. M. 1997. Cannabis as repellent and pesticide. *Journal of the International Hemp Association*. 87–92. Retrieved from <http://www.druglibrary.net/olsen/HEMP/IHA/jiha4210.html>
- McPartland, J. M. 2017. Cannabis sativa and cannabis indica versus “sativa” and “indica.” In: *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*. p. 101–121. Springer International Publishing. ISBN: 9783319545646.
- McPartland, J. M., Guy, G. W., Di Marzo, V. 2014. , March 12 Care and feeding of the endocannabinoid system: A systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PLoS ONE*. Public Library of Science.
- Mcpartland, J. M., Pruitt, P. L. 1997. Medical Marijuana and Its Use by the Immunocompromised. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 3. 39–45. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/14077729>
- McPartland, J. M., Russo, E. B. 2012. Cannabis and Cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? In: *Cannabis Therapeutics in HIV/AIDS*. Vol. 1. p. 103–132. Taylor and Francis Inc. ISBN: 9780203049105.
- McPartland, JM, Clarke, R., Watson, D. 2000. *Hemp diseases and pests: management and biological control: an advanced treatise*. Retrieved from <https://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=F2KBCwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR3&dq=McPartland+Clarke+Watson+2000&ots=gBDKfrAI9c&sig=pItM1iGeeMJiyHanx7EhoXBmxfc>
- McPartland, John 1984. Pathogenicity of *Phomopsis ganjae* on *Cannabis sativa* and the fungistatic effect of cannabinoids produced by the host. *Mycopathologia*. 87 (3). 149–153. doi: 10.1007/BF00436900.
- Mechoulam, R., Gaoni, Y. 1965. A Total Synthesis of dl- $\Delta^1$ -Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*. 87 (14). 3273–3275. doi: 10.1021/ja01092a065.
- Mechoulam, R., Gaoni, Y. 1967. Recent advances in the chemistry of hashish. *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe*. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Progrès Dans La Chimie Des Substances Organiques Naturelles. Springer, Vienna.
- Merkus, F. W. H. M. 1971. Cannabivarin and tetrahydrocannabivarin, two new constituents of hashish [29]. *Nature*. Nature Publishing Group.
- Miyazawa, M., Watanabe, H., Kameoka, H. 1997. Inhibition of Acetylcholinesterase Activity by Monoterpenoids with a p-Menthane Skeleton. *Journal of Agricultural and Food*

- Chemistry. 45 (3). 677–679. doi: 10.1021/jf960398b.
- Munro, S., Thomas, K. L., Abu-Shaar, M. 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 365 (6441). 61–65. doi: 10.1038/365061a0.
- Musto, D. F. 1972. The Marihuana Tax Act of 1937. *Archives of General Psychiatry*. 26 (2). 101. doi: 10.1001/archpsyc.1972.01750200005002.
- Musty, R. E., Lindsey, C. J., Carlini, E. A. 1976. 6-Hydroxydopamine and the aggressive behavior induced by marihuana in REM sleep-deprived rats. *Psychopharmacology*. 48 (2). 175–179. doi: 10.1007/BF00423257.
- Namdar, D., Mazuz, M., Ion, A., Koltai, H. 2018. Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in *Cannabis sativa* derived from inflorescence position along the stem and extraction methods. . doi: 10.1016/j.indcrop.2018.01.060
- Name Withheld. (2006). Studying the effects of terpenes. *O'Shaughnessy's* (Spring 2006), 2.
- Našel, C., Našel, B., Samec, P., Schindler, E., Buchbauer, G. 1994. Functional imaging of effects of fragrances on the human brain after prolonged inhalation. *Chemical Senses*. 19 (4). 359–364. doi: 10.1093/chemse/19.4.359.
- National Academies of Sciences E, M. 2017. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC. The National Academies Press.
- Neff, G. W., O'Brien, C. B., Reddy, K. R., Bergasa, N. V., Regev, A., Molina, E., Amaro, R., Rodriguez, M. J., Chase, V. E., Jeffers, L., Schiff, E. 2002. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*. 97 (8). 2117–2119. doi: 10.1016/S0002-9270(02)04208-9.
- O'Shaughnessy WB 1843. On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (*Cannabis indica*): Their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Trans Med Phys Soc Bengal*.
- Opdyke, D. L. J. 1983. Karyofylen oxide. In: *Food Chem Toxicol* 21. p. 661–662.
- Pacher, P., Bátkai, S., Kunos, G. 2006. , September 1 The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.
- Pacher, P., Kunos, G. 2013. , May Modulating the endocannabinoid system in human health and disease - Successes and failures. *FEBS Journal*.
- Pant, A., Saikia, S. K., Shukla, V., Asthana, J., Akhoun, B. A., Pandey, R. 2014. Beta-caryophyllene modulates expression of stress response genes and mediates longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Experimental Gerontology*. 57 . 81–95. doi: 10.1016/j.exger.2014.05.007.
- Parlament České Republiky 236/2015 Sb. VYHLÁŠKA o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití. (2015). Retrieved from <https://docplayer.cz/18512374-236-2015-sb-vyhlaka.html>
- Parlament České republiky, P. sněmovna 50/2013 Sb. (2013). Retrieved from <https://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=50&r=2013>
- Pate, D.W. 1994. Chemical ecology of Cannabis. *Journal of the International Hemp Association*. 32–37. Retrieved from <http://www.internationalhempassociation.org/jiha/iha01201.html>
- Pate, David W. 1999. The phytochemistry of Cannabis: Its ecological and evolutionary implicationsbooks.google.com. New York. Food Product Press. p. 21–42.
- PERRY, N. S. L., HOUGHTON, P. J., THEOBALD, A., JENNER, P., PERRY, E. K. 2000. In-vitro Inhibition of Human Erythrocyte Acetylcholinesterase by *Salvia lavandulaefolia*

- Essential Oil and Constituent Terpenes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 52 (7). 895–902. doi: 10.1211/0022357001774598.
- Perry, S. G., Bird, S. L., Esterly, D. M. 1996. Off-Target Deposition of Pesticides from Agricultural Aerial Spray Applications. *Journal of Environmental Quality*. 25 (5). 1095–1104. doi: 10.2134/jeq1996.00472425002500050024x.
- PITTS, J. E., NEAL, J. D., GOUGH, T. A. 1992. Some Features of Cannabis Plants Grown in the United Kingdom from Seeds of Known Origin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 44 (12). 947–951. doi: 10.1111/j.2042-7158.1992.tb07072.x.
- Plengsuriyakarn, T., Karbwang, J., Na-Bangchang, K. 2015. Anticancer activity using positron emission tomography-computed tomography and pharmacokinetics of  $\beta$ -eudesmol in human cholangiocarcinoma xenografted nude mouse model. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 42 (3). 293–304. doi: 10.1111/1440-1681.12354.
- Poddar, M. K., Dewey, W. L. 1980. Effects of cannabinoids on catecholamine uptake and release in hypothalamic and striatal synaptosomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 214 (1).
- Portenoy, R. K., Ganae-Motan, E. D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., McQuade, R., Wright, S., Fallon, M. T. 2012. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: A randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *Journal of Pain*. 13 (5). 438–449. doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.003.
- Potter, O. 2009. *The healing magic of cannabis*. Ronin Publishing. Retrieved from [https://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=rwmfOGwV-YEC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Potter,+2009+cannabis&ots=8Y\\_L2q1ai4&sig=91o4zIpl9JgXmWgKxzCjdhfC9js](https://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=rwmfOGwV-YEC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Potter,+2009+cannabis&ots=8Y_L2q1ai4&sig=91o4zIpl9JgXmWgKxzCjdhfC9js)
- Prates Ong, T., Testoni Cardozo, M., de Conti, A., Salvador Moreno, F. 2012. Chemoprevention of Hepatocarcinogenesis with Dietary Isoprenic Derivatives: Cellular and Molecular Aspects. . 12 . 1173–1190.
- Radwan, M. M., ElSohly, M. A., Slade, D., Ahmed, S. A., Wilson, L., El-Alfy, A. T., Khan, I. A., Ross, S. A. 2008. Non-cannabinoid constituents from a high potency Cannabis sativa variety. *Phytochemistry*. 69 (14). 2627–2633. doi: 10.1016/j.phytochem.2008.07.010.
- Ramalho, T., Talita Pacheco de Oliveira Fundação Oswaldo Cruz, M., Luisa de Araujo Lima, A., Roberto Bezerra-Santos, C. 2015. Article in *Planta Medica*. . doi: 10.1055/s-0035-1546169.
- Raman, A., Weir, U., Bloomfield, S. F. 1995. Antimicrobial effects of tea-tree oil and its major components on *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. *Letters in Applied Microbiology*. 21 (4). 242–245. doi: 10.1111/j.1472-765X.1995.tb01051.x.
- RAO, V. S. N., MENEZES, A. M. S., VIANA, G. S. B. 1990. Effect of myrcene on nociception in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 42 (12). 877–878. doi: 10.1111/j.2042-7158.1990.tb07046.x.
- Reiman, A. 2009. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. *Harm Reduction Journal*. 6 (1). 35. doi: 10.1186/1477-7517-6-35.
- Richard Evans Schultes, William M. Klein, T. P. and T. E. L. 1974. CANNABIS: AN EXAMPLE OF TAXONOMIC NEGLECT. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*. 23, No.9 . 337-367 (31 pages).
- Richins, R. D., Rodriguez-Urbe, L., Lowe, K., Ferral, R., O’Connell, M. A. 2018. Accumulation of bioactive metabolites in cultivated medical Cannabis. *PLOS ONE*. 13 (7). e0201119. doi: 10.1371/journal.pone.0201119.
- Rogério, A. P., Andrade, E. L., Leite, D. F. P., Figueiredo, C. P., Calixto, J. B. 2009. Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene  $\alpha$ -humulene

- in experimental airways allergic inflammation. *British Journal of Pharmacology*. 158 (4). 1074–1087. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00177.x.
- Ross, S. A., Elsohly, M. A. 1996. The volatile oil composition of fresh and air-dried buds of *Cannabis sativa*. *Journal of Natural Products*. 59 (1). 49–51. doi: 10.1021/np960004a.
- Rufino, A. T., Ribeiro, M., Sousa, C., Judas, F., Salgueiro, L., Cavaleiro, C., Mendes, A. F. 2015. Evaluation of the anti-inflammatory, anti-catabolic and pro-anabolic effects of E-caryophyllene, myrcene and limonen in a cell model of osteoarthritis. *European Journal of Pharmacology*. 750 . 141–150. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.01.018.
- Russo, E. B. 2007. History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. *Chemistry & Biodiversity*. 4 (8). 1614–1648. doi: 10.1002/cbdv.200790144.
- Russo, E. B. 2011. , August Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*.
- Russo, E. B. 2016. , July 1 Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd.
- Russo, E. B. 2017. , May 1 Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.
- Russo, E. B., Guy, G. W., Robson, P. J. 2007. Cannabis, Pain, and Sleep: Lessons from Therapeutic Clinical Trials of Sativex®, a Cannabis-Based Medicine. *Chemistry & Biodiversity*. 4 (8). 1729–1743. doi: 10.1002/cbdv.200790150.
- Russo, E. B., Hohmann, A. G. 2013. Role of Cannabinoids in Pain Management. In: *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*. p. 181–197. Springer New York.
- Russo, E. B., Marcu, J. 2017. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. In: *Advances in Pharmacology*. Vol. 80. p. 67–134. Academic Press Inc.
- Russo, E. B., McPartland, J. M., ElSohly, M. A., Wachtel, S. R., Wit, H. 2003. , February 19 Cannabis is more than simply  $\delta^9$ -tetrahydrocannabinol [2] (multiple letters). *Psychopharmacology*. Springer.
- Russo, EB, Tyler, V. 2015. Handbook of psychotropic herbs: A scientific analysis of herbal remedies for psychiatric conditions. Retrieved from [https://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=-DRACwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=VC0lqn7r4P&sig=qg7p\\_WNHDtdU\\_3EdZO36bNRFdA4](https://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=-DRACwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=VC0lqn7r4P&sig=qg7p_WNHDtdU_3EdZO36bNRFdA4)
- Russo, Ethan 2001. Handbook of Psychotropic Herbs: A Scientific Analysis of Herbal Remedies for Psychiatric Conditions by Ethan Russo. Haworth Herbal Press. NY, USA. ISBN 0-7890-0718-5, US\$69.85 hardback. ISBN 0-7890-1088-7, US\$29.95 softback. *Phytotherapy Research*. Vol. 15. Haworth Herbal Press. NY, USA. p. 648–648. ISBN: 0-7890-0718-5.
- Russo, Ethan 2002. Cannabis treatments in obstetrics and gynecology: A historical review. *Journal of Cannabis Therapeutics*. Taylor & Francis Group .
- S. Onaivi, E. 2011. Commentary: Functional Neuronal CB2 Cannabinoid Receptors in the CNS. *Current Neuropharmacology*. 9 (1). 205–208. doi: 10.2174/157015911795017416.
- Salgueiro, J. B., Ardenghi, P., Dias, M., Ferreira, M. B. C., Izquierdo, I., Medina, J. H. 1997. Anxiolytic natural and synthetic flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 58 (4). 887–891. doi: 10.1016/S0091-3057(97)00054-3.
- Santos, F. A., Rao, V. S. N. 2000. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytotherapy Research*. 14 (4). 240–244. doi: 10.1002/1099-1573(200006)14:4<240::AID-PTR573>3.0.CO;2-X.
- Satsu, H., Matsuda, T., Toshimitsu, T., Mori, A., Mae, T., Tsukagawa, M., Kitahara, M.,



- Shimizu, M. 2004. Regulation of interleukin-8 secretion in human intestinal epithelial Caco-2 cells by  $\alpha$ -humulene. *Biofactors*. 21 (1–4). 137–139.
- Sauer, M. A., Rifka, S. M., Hawks, R. L., Cutler, G. B., Loriaux, D. L. 1983. Marijuana: interaction with the estrogen receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 224 (2).
- Sayyah, M., Nadjafnia, L., Kamalinejad, M. 2004. Anticonvulsant activity and chemical composition of *Artemisia dracunculus* L. essential oil. *Journal of Ethnopharmacology*. 94 (2–3). 283–287. doi: 10.1016/j.jep.2004.05.021.
- Schafer, D., Schafer, W. 1981. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR BRONCHOLYTISCHEN UND SEKRETOLYTISCHEXPEKTORIERENDEN WIRKSAMKEIT EINER SALBE AUF BASIS VON MENTHOL, CAMPHER UND ATHERISCHEN OLEN. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 31 (1). 82–86. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/7194098>
- Schmitt, S., Schaefer, U., Doeblner, L., Reichling, J. 2009. Cooperative Interaction of Monoterpenes and Phenylpropanoids on the *in vitro* Human Skin Permeation of Complex Composed Essential Oils. *Planta Medica*. 75 (13). 1381–1385. doi: 10.1055/s-0029-1185744.
- Schott, M., Klein, B., Vilcinskas, A. 2015. Detection of Illicit Drugs by Trained Honeybees (*Apis mellifera*). *PLOS ONE*. 10 (6). e0128528. doi: 10.1371/journal.pone.0128528.
- Sellers, E. M., Schoedel, K., Bartlett, C., Romach, M., Russo, E. B., Stott, C. G., Wright, S., White, L., Duncombe, P., Chen, C.-F. 2013. A Multiple-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group QT/QTc Study to Evaluate the Electrophysiologic Effects of THC/CBD Spray. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2 (3). 285–294. doi: 10.1002/cpdd.36.
- Setzer, W., Setzer, M., Moriarity, D., Bates, R., Haber, W. 1999. Biological Activity of the Essential Oil of *Myrcianthes* sp. nov. “Black Fruit” from Monteverde, Costa Rica. *Planta Medica*. 65 (05). 468–469. doi: 10.1055/s-2006-960816.
- Shapira, A., Berman, P., Futoran, K., Guberman, O., Meiri, D. 2019. Tandem Mass Spectrometric Quantification of 93 Terpenoids in Cannabis Using Static Headspace Injections. . doi: 10.1021/acs.analchem.9b02844.
- Shire, D., Calandra, B., Rinaldi-Carmona, M., Oustric, D., Pessègue, B., Bonnin-Cabanne, O., Le Fur, G., Caput, D., Ferrara, P. 1996. Molecular cloning, expression and function of the murine CB2 peripheral cannabinoid receptor. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Structure and Expression*. 1307 (2). 132–136. doi: 10.1016/0167-4781(96)00047-4.
- Showalter, V. M., Compton, D. R., Martin, B. A., Abood, M. E. 1996. Evaluation of Binding in a Transfected Cell Line Expressing a Peripheral Cannabinoid Receptor (CB2): Identification of Cannabinoid Receptor Subtype Selective Ligands1. Vol. 278.
- Si, D., Wang, Y., Zhou, Y. H., Guo, Y., Wang, J., Zhou, H., Li, Z. S., Fawcett, J. P. 2009. Mechanism of CYP2C9 inhibition by flavones and flavonols. *Drug Metabolism and Disposition*. 37 (3). 629–634. doi: 10.1124/dmd.108.023416.
- Singh, Y., Bali, C. 2013. Cannabis Extract Treatment for Terminal Acute Lymphoblastic Leukemia with a Philadelphia Chromosome Mutation. *Case Reports in Oncology*. 6 (3). 585–592. doi: 10.1159/000356446.
- Sinor, A. D., Irvin, S. M., Greenberg, D. A. 2000. Endocannabinoids protect cerebral cortical neurons from *in vitro* ischemia in rats. *Neuroscience Letters*. 278 (3). 157–160. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00922-2.
- Sirikantaramas, S., Taura, F., Tanaka, Y., Ishikawa, Y., Morimoto, S., Shoyama, Y. 2005. Tetrahydrocannabinolic Acid Synthase, the Enzyme Controlling Marijuana Psychoactivity, is Secreted into the Storage Cavity of the Glandular Trichomes. *Plant and Cell Physiology*. 46 (9). 1578–1582. doi: 10.1093/pcp/pci166.

- Small, E. 1975. American law and the species problem in Cannabis: science and semantics. *Bulletin on Narcotics*. 27 (3). 1–20.
- Stahl, E., Kunde, R. 1973. Neue inhaltsstoffe aus dem ätherischen öl von cannabis sativa. *Tetrahedron Letters*. 14 (30). 2841–2844. doi: 10.1016/S0040-4039(01)96066-6.
- Stockings, E., Campbell, G., Hall, W. D., Nielsen, S., Zagic, D., Rahman, R., Murnion, B., Farrell, M., Weier, M., Degenhardt, L. 2018. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 159 (10). 1932–1954. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001293.
- Stockings, E., Zagic, D., Campbell, G., Weier, M., Hall, W. D., Nielsen, S., Herkes, G. K., Farrell, M., Degenhardt, L. 2018. , July 1 Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group.
- Subritzky, T., Pettigrew, S., Lenton, S. 2016. Issues in the implementation and evolution of the commercial recreational cannabis market in Colorado. *International Journal of Drug Policy*. 27 . 1–12. doi: 10.1016/j.drugpo.2015.12.001.
- Sulak, D., Saneto, R., Goldstein, B. 2017. The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy and Behavior*. 70 . 328–333. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.032.
- Swift, W., Wong, A., Li, K. M., Arnold, J. C., McGregor, I. S. 2013. Analysis of Cannabis Seizures in NSW, Australia: Cannabis Potency and Cannabinoid Profile. *PLoS ONE*. 8 (7). doi: 10.1371/journal.pone.0070052.
- Tambe, Y., Tsujiuchi, H., Honda, G., Ikeshiro, Y., Tanaka, S. 1996. Gastric cytoprotection of the non-steroidal anti-inflammatory sesquiterpene,  $\beta$ -caryophyllene. *Planta Medica*. 62 (5). 469–470. doi: 10.1055/s-2006-957942.
- Tashkin, D. P., Reiss, S., Shapiro, B. J., Calvarese, B., Olsen, J. L., Lodge, J. W. 1977. Bronchial effects of aerosolized  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol in healthy and asthmatic subjects. *American Review of Respiratory Disease*. 115 (1). 57–65. doi: 10.1164/arrd.1977.115.1.57.
- Taura, F., Sirikantaramas, S., Shoyama, Y., Yoshikai, K., Shoyama, Y., Morimoto, S. 2007. Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type Cannabis sativa. *FEBS Letters*. 581 (16). 2929–2934. doi: 10.1016/j.febslet.2007.05.043.
- Taura, F., Tanaka, S., Taguchi, C., Fukamizu, T., Tanaka, H., Shoyama, Y., Morimoto, S. 2009. Characterization of olivetol synthase, a polyketide synthase putatively involved in cannabinoid biosynthetic pathway. *FEBS Letters*. 583 (12). 2061–2066. doi: 10.1016/j.febslet.2009.05.024.
- Tisserand, R., Young, R. 2014. Essential oil profiles. In: *Essential Oil Safety*. p. 187–482. Elsevier.
- Torres, S., Lorente, M., Rodríguez-Fornés, F., Hernández-Tiedra, S., Salazar, M., García-Taboada, E., Barcia, J., Guzmán, M., Velasco, G. 2011. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Molecular Cancer Therapeutics*. 10 (1). 90–103. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0688.
- Turner, J. C., Hemphill, J. K., Mahlberg, P. G. 1980. TRICHOMES AND CANNABINOID CONTENT OF DEVELOPING LEAVES AND BRACTS OF CANNABIS SATIVA L. (CANNABACEAE). *American Journal of Botany*. 67 (10). 1397–1406. doi: 10.1002/j.1537-2197.1980.tb07774.x.
- Ujváry, I., Hanuš, L. 2016. , January 1 Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis and Cannabinoid Research*. Mary Ann Liebert Inc.

- Ulbricht, C. 2011. Focus: Diabetes. *Journal of Dietary Supplements*. 8 (3). 239–256. doi: 10.3109/19390211.2011.597975.
- Upton R., Craker L., ElSohly M., et al 2014. Cannabis Inflorescence: Standards of Identity, Analysis, and Quality Control. .
- van Klingeren, B., ten Ham, M. 1976. Antibacterial activity of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Antonie van Leeuwenhoek*. 42 (1–2). 9–12. doi: 10.1007/BF00399444.
- Venderová, K., Růžička, E., Voříšek, V., Višňovský, P. 2004. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: Subjective improvement of motor symptoms. *Movement Disorders*. 19 (9). 1102–1106. doi: 10.1002/mds.20111.
- Wagner, G. J. 1991. Secreting glandular trichomes: More than just hairs. *Plant Physiology*. 96 (3). 675–679. doi: 10.1104/pp.96.3.675.
- Ware, M. A., Wang, T., Shapiro, S., Collet, J. P. 2015. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *Journal of Pain*. 16 (12). 1233–1242. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.014.
- Wattenberg, L. W. 1991. Inhibition of azoxymethane-induced neoplasia of the large bowel by 3-hydroxy-3,7,11-trimethyl-1,6,10-dodecatriene (nerolidol). *Carcinogenesis*. 12 (1). 151–152. doi: 10.1093/carcin/12.1.151.
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Keurentjes, J. C., Lang, S., Misso, K., Ryder, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., Kleijnen, J. 2015. , June 23 Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association.
- Williams, S. J., Hartley, J. P. R., Graham, J. D. P. 1976. Bronchodilator effect of  $\Delta^1$  tetrahydrocannabinol administered by aerosol to asthmatic patients. *Thorax*. 31 (6). 720–723. doi: 10.1136/thx.31.6.720.
- Wilt, T. J., Macdonald, R., Ishani, A. 1999. b-sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review *BJU International*. Vol. 83. Retrieved from [http://valosun3.data.quonia.cz/Image/Studie/Proval\\_Prostasun\\_-\\_Wilt\\_TJ.pdf](http://valosun3.data.quonia.cz/Image/Studie/Proval_Prostasun_-_Wilt_TJ.pdf)
- Wirth, P. W., Sue Watson, E., ElSohly, M., Turner, C. E., Murphy, J. C. 1980. Anti-inflammatory properties of cannabichromene. *Life Sciences*. 26 (23). 1991–1995. doi: 10.1016/0024-3205(80)90631-1.
- Wu, X. S., Xie, T., Lin, J., Fan, H. Z., Huang-Fu, H. J., Ni, L. F., Yan, H. F. 2010. An investigation of the ability of elemene to pass through the blood-brain barrier and its effect on brain carcinomas. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 61 (12). 1653–1656. doi: 10.1211/jpp.61.12.0010.
- Xu, H.-B., Zheng, L.-P., Li, L., Xu, L., Fu, J. 2013. Elemene, One Ingredient of a Chinese Herb, Against Malignant Tumors: A Literature-based Meta-analysis. *Cancer Investigation*. 31 (2). 156–166. doi: 10.3109/07357907.2012.756108.
- Yang, D., Michel, L., Chaumont, J. P., Millet-Clerc, J. 2000. Use of Karyofylen oxide as an antifungal agent in an in vitro experimental model of onychomycosis. *Mycopathologia*. 148 (2). 79–82. doi: 10.1023/A:1007178924408.
- Young F: In the Matter of Marijuana Rescheduling Petition. US Department of Justice, DEA (1988):Docket No 86-22.
- Zager, J. J., Lange, I., Srividya, N., Smith, A., Lange, B. M. 2020. Gene Networks Underlying Cannabinoid and Terpenoid Accumulation in Cannabis 1[OPEN]. . doi: 10.1104/pp.18.01506.
- Zlas, J., Stark, H., Seligman, J., Levy, R., Werker, E., Breuer, A., Mechoulam, R. 1993. Early medical use of cannabis [5]. *Nature*. Nature Publishing Group.

- Zuardi, A. W. ., Morraais, S. L. ., Guimaraes, F. S. ., Mechoulam, R. 1995. Antipsychotic effect of cannabidiol. *The Journal of Clinical Psychiatry*. Retrieved from <https://psycnet.apa.org/record/1996-20839-001>
- Zuardi, A. W., Shirakawa, I., Finkelfarb, E., Karniol, I. G. 1982. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by  $\delta$ 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology*. 76 (3). 245–250. doi: 10.1007/BF00432554.

## 9 Seznam obrázků

Obrázek 1: Lidová taxonomie *C. sativa*: poddruhy zahrnují *C. sativa sativa*, *C. sativa indica* a *C. sativa ruderalis*. Převzato z (J. M. McPartland, 2017)  
[https://www.researchgate.net/publication/318024824\\_Cannabis\\_sativa\\_and\\_Cannabis\\_indica\\_versus\\_Sativa\\_and\\_Indica](https://www.researchgate.net/publication/318024824_Cannabis_sativa_and_Cannabis_indica_versus_Sativa_and_Indica)  
 .....14

Obrázek 2: Ukázka školní pěstírny ČZU-mladé rostlinky (foto autor) .....17

Obrázek 3: Květenství konopí a stopkované žláznaté trichomy. A) Apikální květenství genotypu Purple Kush, osm týdnů po začátku kvetení. B) Floretový klastř rostliny Lemon Skunk, pět týdnů po začátku kvetení. C) Sledované žláznaté trichomy na povrchu květů *Finola pistillate* (Booth et Bohlmann, 2019) Zdroj:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168945219301190#fig0005> .....23

Obrázek 4: Společný původ biosyntetických drah kanabinoidů a terpenoidů. (Kruh P označuje fosfátové skupiny). <http://www.plantphysiol.org/content/180/4/1877/tab-figures-data> .....24

Obrázek 5: Chemická struktura šesti základních kanabinoidů  
<https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/cannabinoid-structure-cannabidiol-molecular-vector-24613867>  
 .....25

[https://www.researchgate.net/figure/Sesquiterpenoids-commonly-encountered-in-cannabis-all-structures-drawn-by-EBR-using\\_fig2\\_317354478](https://www.researchgate.net/figure/Sesquiterpenoids-commonly-encountered-in-cannabis-all-structures-drawn-by-EBR-using_fig2_317354478)

Obrázek 6: Struktura monoterpenů *Cannabis sativa* (E. B. Russo et Marcu, 2017)  
[https://www.researchgate.net/figure/Monoterpenoids-commonly-encountered-in-cannabis-all-structures-drawn-by-EBR-using\\_fig3\\_317354478](https://www.researchgate.net/figure/Monoterpenoids-commonly-encountered-in-cannabis-all-structures-drawn-by-EBR-using_fig3_317354478) .....29

Obrázek 7: Seskviterpeny nacházející se v konopí (E. B. Russo et Marcu, 2017).  
[https://www.researchgate.net/figure/Sesquiterpenoids-commonly-encountered-in-cannabis-all-structures-drawn-by-EBR-using\\_fig2\\_317354478](https://www.researchgate.net/figure/Sesquiterpenoids-commonly-encountered-in-cannabis-all-structures-drawn-by-EBR-using_fig2_317354478) .....35

Obrázek 8: destilace silic pomocí Clavengeru (obrázek autor) .....43

Obrázek 9: Na pravém obrázku vidíme bílou silici genotypu Che Obrázek 10: Na levém obrázku vidíme silici genotypu FF, která má žluté zbarvení. (obrázky autor) .....44

Obrázek 11: Chromatogram genotypu Forbidden Fruit-monoterpeny (obsahuje nejvíce terpinolenu) .....53

Obrázek 12: Chromatogram genotypu Chockolope-monoterpeny (jedná se o odrůdu, která měla nevyšší výtěžnost) .....56

Obrázek 13: Chromatogram Cho-seskviterpeny (jedná se o odrůdu, která měla nevyšší výtěžnost) .....56

Obrázek 14: Chromatogram genotypu Granddaddy purple-nejvyšší množství pinenu .....57

Obrázek 16:Chromatogram Critical 2+-seskviterpeny- nejvyšší obsah karyofylenu .....60







