

Primjena industrijske konoplje u hranidbi kućnih ljubimaca

Škarek, Diana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:108822>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Diana Škarek

Primjena industrijske konoplje u hranidbi kućnih ljubimaca

Diplomski rad

Zagreb 2024.

Diana Škarek

Zavod za prehranu i dijetetiku životinja
Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnik: Prof. dr. sc. Hrvoje Valpotić

Mentor: Prof. dr. sc. Hrvoje Valpotić

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. doc. dr. sc. Diana Brozić
2. prof. dr. scv. Tomislav Mašek
3. prof. dr. sc. Hrvoje Valpotić
4. prof. dr. sc. Željko Mikulec (zamjena)

Rad sadržava 41 stranicu, 7 slika, 0 tablica, 17 literaturnih navoda.

Zahvala

Za početak se najiskrenije i od srca želim zahvaliti svom mentoru, profesoru Hrvoju Valpotiću što mi je dao priliku i pomogao s realizacijom diplomskog rada na ovu temu. Omogućili ste mi da završim ovo svoje životno putovanje točno onako kako sam i zamišljala.

Posebna zahvala ide i mojim roditeljima, majci Dubravki i ocu Rudolfu koji su me od početka do kraja podržavali u svim mojim odlukama i bili moj vjetar u leđa, tješili me kad sam padala na ispitima i slavili sa mnom kad sam prolazila iste. Nadam se da sam vas bar malo učinila ponosnima!

Zahvaljujem se i svojim kolegicama i kolegama koji su bili uz mene kroz svih ovih 7 godina studiranja. Učinili ste mi boravak na fakultetu nezaboravnim i bez vaše pomoći vjerojatno ne bih ni diplomirala. U meni imate kolegicu za cijeli život.

Uvijek se volim šaliti da mi je ovaj fakultet bio suđen od malena, a jedan gospon doktor veterinar zasigurno je imao svoje prste u tome. Svoj diplomski rad posvetila bih Njemu. Dočekao si i drugog veterinara u familiji Škarek.

I za kraj želim reći da se trud, rad i disciplina uvijek na kraju isplate jer Onaj gore sve prati. A ono što vam je suđeno, od toga se ne može pobjeći.

POPIS SLIKA

Slika 1. Dijelovi biljke kanabisa i proizvodi koji se dobivaju

Slika 2. Molekularna struktura kanabidiola (CBD)

Slika 3. Mehanizam djelovanja endokanabinoida i fitokanabinoida

Slika 4. CBDA (molekularna struktura kanabidiolične kiseline)

Slika 5. Farmakokinetika fitokanabinoida: kanabidiola i tetrahidrokanabinola

Slika 6. „Entourage“ učinak kanabinoida protiv tumora

Slika 7. Potencijalni antikonvulzivni mehanizam djelovanja CBD-a

POPIS KRATICA

CBD, kanabidiol

THC, tetrahidrokanabidiol

FDA, američka agencija za hranu i lijekove

NDV, neutralna detergentska vlakna

ADV, kisela detergentska vlakna

ADL, kiseli detergentski lignin

EFSA, europska agencija za sigurnost hrane

2-AG, 2-arahidonoilglicerol

AEA, N-arahidonoiletanolamin

VR-1, vaniloidni receptor tip 1

5-HT_{1a}, serotonininski receptor tip 1a

5-HT_{3a}, serotonininski receptor tip 3a

GLRA3, α-3 glicin receptor

PPAR-γ, receptor za aktivator proliferacije peroksisoma tipa gama

CB1, kanabinoidni receptor 1

CB2, kanabinoidni receptor 2

pH, potentia hydrogenii, negativni logaritam ravnoteže koncentracije vodikovih iona (H⁺)

%, postotni udio

BCS, body condition score

MVP, mean platelet volume u eritrocita

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. KONOPLJA (<i>Cannabis sativa</i>, L.)	2
3. KANABIDIOL (CBD)	5
3.1. Antimikrobna svojstva kanabinoida	6
3.2. Europska regulativa kanabisa	6
3.3. Endokanabinoidni sustav	7
4. SIGURNOST PRILIKOM KONZUMACIJE CBD-a	11
4.1. Djelovanje CBD-a na pse	11
4.2. Djelovanje CBD-a na mačke	13
5. FARMAKOKINETIKA CBD-a	17
5.1. Anksioznost	19
5.2. Bol i analgezija	20
5.3. Terapija tumora.....	21
5.4. Epilepsija	22
6. BUDUĆNOST KONOPLJE U HRANIDBI ŽIVOTINJA	24
7. NUTRITIVNA SVOJSTVA KONOPLJE	26
8. ZAKLJUČCI	29
9. LITERATURA	30
10. SAŽETAK	33
11. SUMMARY	34
12. ŽIVOTOPIS	35

1. UVOD

Kanabidiol (CBD) je jedan od 113 fitokanabinoida koji se mogu naći u biljci konoplje (lat. *Cannabis sativa*). Primjena CBD-a u medicinske svrhe još uvijek nije dovoljno istražena i svakako je predmet rasprava. U zadnjih par godina, zanimanje za ovu temu itekako raste ako uzmemo u obzir da kanabis ima mnoge medicinske i hranidbene koristi kako za ljude, tako i za životinje, posebice kućne ljubimce (HAZZAH i sur., 2020.).

Konsumacija pripravaka koji se dobivaju od konoplja sve je češća zbog svojih ljekovitih svojstava, odnosno samog djelovanja biljke i njenih sastavnih dijelova poglavito na živčani i lokomotorni sustav kućnih ljubimaca, a osim njega smatra se i da ima izravne učinke na kardiovaskularni, gastrointestinalni te respiratorni sustav u životinja (LANZONI i sur., 2023.).

Cannabis sativa, odnosno konoplja, koristi se u mnoge svrhe, a od posebnog značaja za medicinu možemo izdvojiti njeno korištenje za razna stanja kao što su konstipacija, epilepsija, glavobolja, reuma te menstrualni grčevi, ali i kao sredstvo za smanjenje temperature te poticanje apetita. Treba napomenuti kako pripravci koji sadrže CBD u SAD-u i dalje nemaju odobrenje od FDA-a pa se ona većinom prodaju kao kozmetički proizvod, a ne dodatak prehrani (BRUTLAG i HOMMERDING, 2018.).

Osim u medicini, korištenje konoplje važno je razmotriti i kroz činjenicu da u svijetu postoji potražnja za novijim odnosno alternativnim izvorima hranjivih tvari, dok poseban naglasak treba staviti na proteinske zamjene, ali i na ostale izvore ugljikohidrata, masti te vlakana. Pozitivna strana korištenja konoplje u hranidbi svakako je njen veliki postotak iskoristivosti i visoka nutritivna vrijednost svih dijelova biljke, posebice sjemenki. Također valja naglasiti da proizvodnja hrane od konoplje nema negativan utjecaj na okoliš, stoga je to svakako još jedan argument zbog kojeg Europska Unija potiče istraživanja koja obuhvaćaju korištenje kanabisa u hranidbi životinja (LANZONI i sur., 2023.).

U ovom radu, naglasak će svakako biti na dobrobitima i utjecajima kanabidiola iz konoplje na zdravlje životinja, posebice prilikom njenog korištenja u hrani za kućne ljubimce, ili kao dodatka prehrani u obliku ulja, poslastica, kapsula itd.

2. KONOPLJA (*Cannabis sativa*, L.)

Cannabis sativa, L. jedinstvena je biljna vrsta, sa svim svojim podvrstama i varijantama kao što su indica, ruderalis i sativa. Uzgojem su dobiveni mnogi kultivari kako bi se izdvojila varijanta koja bi bila najviše iskoristiva u industriji konoplje. Tako je nekako klasifikacija spala na 2 najbitnija podtipa od kojih razlikujemo podtip industrijske konoplje, koju odlikuje niska koncentracija tetrahidrokanabidiola (THC). Drugi podtip kanabisa je marihuana, koju odlikuje visoka razina THC-a. Bitno je razlikovati ova 2 podtipa, jer je podtip industrijske konoplje legalan za korištenje i daljnju preradu.

Konoplja je biljka koja sadrži više od 700 bioaktivnih nuspojeva; različitih fitokanabinoida, terpena, flavonoida, ugljikohidrata, masnih kiselina, estera, amida, amina, fitosterola i fenola. Ovi spojevi međusobno sudjeluju u reakcijama i sinergijski djeluju na organizam prilikom aplikacije. Ovaj efekt popularno se naziva i „entourage effect“. Ovim se terminom pokušava objasniti zajedničko medicinsko djelovanje nuspojeva biljke na životinjski organizam. Svaka od ovih komponenti samostalno ne bi mogla izazvati učinak kakav izaziva kad djeluje više njih skupno, kao što je to u slučaju konzumacije cjelovitog kanabisa. Dokle god nije utvrđeno djelovanje svake pojedinačne komponente, potrebno je medicinsko djelovanje kanabisa promatrati u množini, tj. kao skup svi molekula koje ona sadrži (HAZZAH i sur., 2020.).

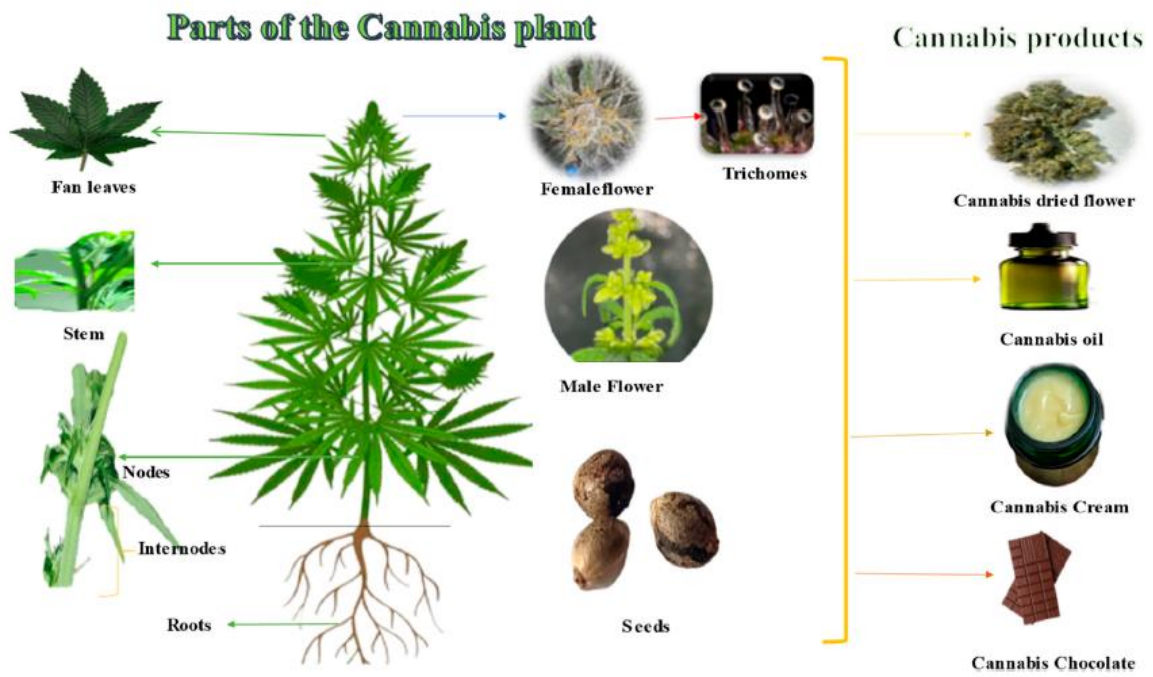
Konoplja je biljka koja se u povijesti koristila diljem Europe, Azije, Kine, Indije i Perzije. Korištena je u narodnoj medicini, ali i u brojnim drugim industrijama za proizvodnju papira, vlakana, tkanine, građevnog materijala, ulja i na kraju krajeva kao droga (YU i VASNTHA RUPASINGHE, 2021.). Industrijska konoplja legalizirana je za proizvodnju u Europskoj Uniji, a sorte od kojih se ona dobiva navedene su u „Zajedničkom katalogu sorata poljoprivrednih biljnih vrsta“. S obzirom da se konoplja često povezuje s marihuanom, psihoaktivnom drogom koja se i dobiva iz cvijeta i sušenih listova Cannabisa, važno je naglasiti razliku između ova 2 pojma jer prema zakonu u medicinskoj varijanti proizvoda od konoplje mora biti manje od 0,3% THC-a.

Godine 1843. prvi puta je zabilježeno korištenje kanabisa u pasa. Irski liječnik William O’Shaughnessy zapisao je svoja opažanja o djelovanju poslastica koje su psi pojeli, a sadržavale su kanabis. U relativno malim dozama imale su izravan učinak na mozak i probavne organe. Prema njegovim riječima, psi su nakon toga djelovali uspavano i kao da su pod utjecajem alkohola, imali su povećan apetit, mahali su repom i bili pomalo letargični. Nakon konzumacije,

nisu primijećene nikakve drastične promjene kod životinja niti je ona na njih ostavila posljedice. Što se mačaka tiče, nisu zabilježene slične situacije kroz povijest.

Trenutno je u Europi Njemačka vodeća zemlja u proizvodnji kanabisa i čak 3. po redu u cijelom svijetu. Procjenjuje se da je u industriji kanabisa utrošeno čak 500 milijuna eura u 2018. godini što govori u prilog tome da u Europi vlada velika potražnja za alternativnim oblicima medicinskih proizvoda kao i hrane. Smatra se da će njena popularnost iz godine u godinu samo rasti, i da će se u njenu proizvodnju do kraja 2024. utrošiti čak 2,4 bilijuna eura. Usprkos ovim podacima, proizvodnja kanabisa za veterinarske svrhe i dalje je vrlo mala i sigurno postoji prostor za napredak (DE BRIYNE i sur., 2021.).

Postoje razni načini unošenja kanabisa u organizam, legalni, ali i oni manje legalni. Prilikom konzumacije medicinske konoplje 7,29% svih vrsta konzumacija opada na hranu (59%) i piće (41%). Nadalje, sjemenke su dio biljke koji se najčešće koristi u preradi, a lišće, cvjetovi i klice se koriste u izvornom obliku, odnosno sirove. Takva tradicija konzumacije i dan danas je popularna među starijom populacijom stanovnika Azije (FORDJOUR i sur., 2023.). Svi ovi dijelovi kanabisa mogu se razvrstati u podskupine s obzirom na svojstva koja iskazuju, a to su nutritivna, farmakološka i nutraceutska svojstva. U farmskih životinja uočena su poboljšanja performansi i prinosa mlijeka, mesa i jaja ako je u njihovu prehranu bila uključena konoplja. Životinjama su kosti čvršće, imaju povoljniji lipidni profil u serumu pa je jetra manje opterećena i manje sklona razvoju patoloških promjena. Takva prehrana nadalje ima i koristi na ljudsko zdravlje s obzirom da ljudi u velikim količinama konzumiraju životinjske proizvode i nusproizvode (DELLA ROCCA i DI SALVO, 2020.).



Slika 1. Dijelovi biljke kanabisa i proizvodi koji se dobivaju

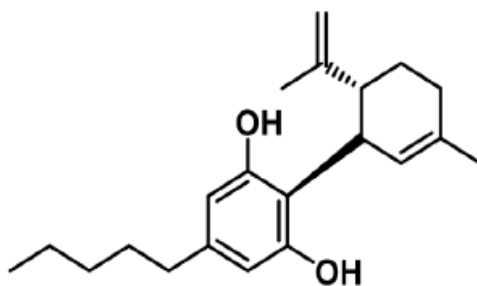
Izvor: FORDJOUR i sur., 2023.

3. KANABIDIOL (CBD)

Kanabidiol je najzastupljeniji kanabinoid koji može činiti do 40% ukupnih kanabinoida u konoplji. CBD nema psihoaktivnog djelovanja kao što je to slučaj s THC-om, stoga je tolerancija životinja na CBD visoka. Odlikuje ga širok raspon farmakološkog djelovanja na organizam, a i doze koje se uobičajeno koriste prilikom aplikacije nisu toksične za organizam (DEABOLD i sur., 2019.). Mehanizam djelovanja CBD-a na organizam predmet je mnogih istraživanja. Ona se provode na štakorima, ali i IN VITRO. Prilikom aplikacije CBD-a, prati se njegova modulacija na receptore koji su dio endokanabinoidnog sustava kojeg nalazimo u svih sisavaca (ALVARENGA i sur., 2023.).

Kako bismo lakše dobili CBD te pritom i proizvode na bazi CBD-a, ljudi danas uzgajaju konoplju koja ima veći postotak CBD-a i takvu konoplju nazivamo i medicinskom konopljom. Najčešći oblici u kojima nalazimo proizvode od medicinske konoplje koji imaju visok udio CBD-a su kapsule, granule, otopine, kreme i najpopularnija, dakako, ulja od konoplje. Ciljana skupina takvih proizvoda u veterini su psi i mačke, ali je bitno napomenuti da Američka Uprava za hranu i lijekove (FDA) nije odobrila takva sredstva niti za njih postoji zakonska regulativa kojom bi se mogao provoditi nadzor. Nadalje, mnoge kompanije i dalje proizvode suplemente ili dodatke prehrani koji nisu registrirani za potrošnju u hranidbi kućnih ljubimaca, ali ih se registrira kao kozmetičke pripravke koje zatim vlasnici daju svojim životinjama na vlastitu odgovornost. Izlaganje velikim dozama takvih sredstava koja sadrže CBD potencijalno mogu rezultirati znakovima intoksikacije, a do toga najvjerojatnije dolazi zbog prisutnosti THC-a ukoliko su ti isti proizvodi niske kvalitete i posljedica su loše proizvođačke prakse (BRUTLAG i HOMMERDING, 2018.).

Zanimljivo je također, da neka istraživanja koja su provedena u proizvodnji CBD-a, pokazuju da CBD koji je dobiven iz cjelovite biljke *Cannabis sativa* jest učinkovitiji od visoko pročišćenog ili sintetski dobivenog izolata kanabidiola. Iz ovoga možemo zaključiti da ostali dijelovi biljke kao što su terpeni i ostali kanabinoidi imaju kumulativno i sinergističko djelovanje na organizam (DEABOLD i sur., 2019.).



Slika 2. Molekularna struktura kanabidiola (CBD)

Izvor: FORDJOUR i sur., 2023.

3.1. Antimikrobna svojstva kanabinoida

Antimikrobna aktivnost CBD-a svakako je jedna od njegovih najvećih prednosti i govori u prilog njegovoj popularnosti. U istraživanju iz 1976. otkriveno je da CBD, ali i THC imaju baktericidno i bakteriostatsko djelovanje prema Gram+ bakterijama. Najčešće se koriste u obliku ulja koje je ekstrahirano eterom, metanolom i vrućom vodom. Uočeno je čak i djelovanje na Gram- bakterije, izuzev *Pseudomonas aeruginose*, ali i na uzorke izolata *MRSA-e*. Ovakav ekstrakt kanabisa sprežuje stvaranje biofilma bakterija zbog čega možemo zaključiti da može poslužiti i kao konzervans u hranidbenoj i kozmetičkoj industriji, ali i kao sredstvo koje možemo koristiti za oralnu higijenu jer ima veći učinak od klasičnih pasta za zube ili pak vodica za ispiranje usta.

Nekoliko *Streptococcus* i *Staphylococcus* izolata osjetljivo je na CBD. Osim ometanja stvaranja biofilma, kanabinoidi djeluju i na ostale značajke bakterija kao što su adhezija na stanicu, hidrofobnost, invazija na obližnje stanice i sam membranski potencijal. Stoga ove spojeve možemo koristiti u kombinaciji s već poznatim antibioticima kako bismo postigli sinergijski učinak u borbi protiv bakterijskih infekcija, posebice onih koje su rezistentne na uobičajene terapijske doze (FORDJOUR i sur., 2023.).

3.2. Europska regulativa kanabisa

Kad su u pitanju veterinarski proizvodi, svaku odluku o legalizaciji provodi Europska agencija za lijekove (EMA) ili agencija za lijekove pojedine zemlje članice. U Europi i dalje ne postoji usklađeno zakonodavstvo za osobne potrebe kanabisa. Određeni pripravci su legalizirani u više od 22 zemalja članica. Diljem EU provode se istraživanja usredotočena na

lijekove na bazi kanabisa kako bi se provjerio njihov utjecaj i sigurnost u primjeni kod određenih medicinskih stanja kao što su endometrioza, depresija, šizofrenija. U Europskom Parlamentu je 2019. izglasana rezolucija kojom se predlaže sufinanciranje istraživanja u kojima se koristi kanabis, uz pripadajuće sankcije usred protuzakonitog korištenja u osobne svrhe.

Ukoliko govorimo o kanabisu kao prehrambenom sastojku ili dodatku prehrani, a u što ubrajamo ulja, poslastice, dodatke prehrani, takvi se proizvodi ne smatraju nelegalnima ukoliko sadrže manje od 0,2% THC-a. Posebnu pažnju treba obratiti na zakonodavstvo pojedinih država članica, kao što je na primjer Belgija. Belgija naime ne dopušta korištenje supstanci koje imaju bilo kakav udio THC-a.

S obzirom da se diljem EU prodaju dodatci prehrani koji sadrže kanabis, važno je napomenuti kako je prema EU zakonodavstvu zabranjeno navoditi bilo kakve zdravstvene koristi koje takvi dodatci imaju. Kako bi takvi proizvodi dobili dozvolu za oglašavanje da se koriste u terapijske svrhe, oni moraju dobiti odobrenja od EMA-e ili krovne zdravstvene institucije pojedine države članice. Za takvu dozvolu potrebno je tvrdnje o terapijskim učincima potkrijepiti znanstvenim istraživanjima o učinkovitosti i sigurnosti lijeka. Stoga je veterinarima zabranjeno propisati takve proizvode kao da su oni legalni, priznati i sigurni lijekovi za određeno stanje ili bolest (DE BRIYNE i sur., 2021.).

Najveći javnozdravstveni problem svakako je zloupotreba kanabisa ako uzmemo u obzir njegovu široku rasprostranjenost i laku nabavu na tržištu. Ne postoje kontrole koje bi mogle potpuno obuhvatiti proizvodnju i stavljanje na tržište proizvoda od kanabisa. S obzirom na nemogućnost praćenja svih dijelova proizvodnje, lako dolazi do prevara i obmanjivanja javnosti o kvaliteti takvih proizvoda, pravoj koncentraciji CBD-a i udjelu THC-a u proizvodu, a to može predstavljati velik rizik za zdravlje krajnjeg korisnika (CERINO i sur., 2021.).

3.3. Endokanabinoidni sustav

Endokanabinoidni sustav aktiviraju endokanabinoidi pomoću receptora na koje su vezani G-proteini. Ovaj sustav nalazimo u skoro svih životinja, čak i kod primitivnih kralježnjaka (ALVARENGA i sur., 2023.). On je fiziološki uključen u brojne procese u organizmu. Neki od tih procesa su osjećaj gladi, odnosno regulacija apetita, raspoloženje, osjećaj boli, osjetljivost na inzulin, pamćenje, ali i brojni drugi metabolički procesi. Aktivacija kanabinoidnog receptora 1 (CB1) može poslužiti u liječenju boli, neuroloških poremećaja, poremećaja kretanja i upalnih bolesti crijeva. Antagonističkim djelovanjem CB1 receptora

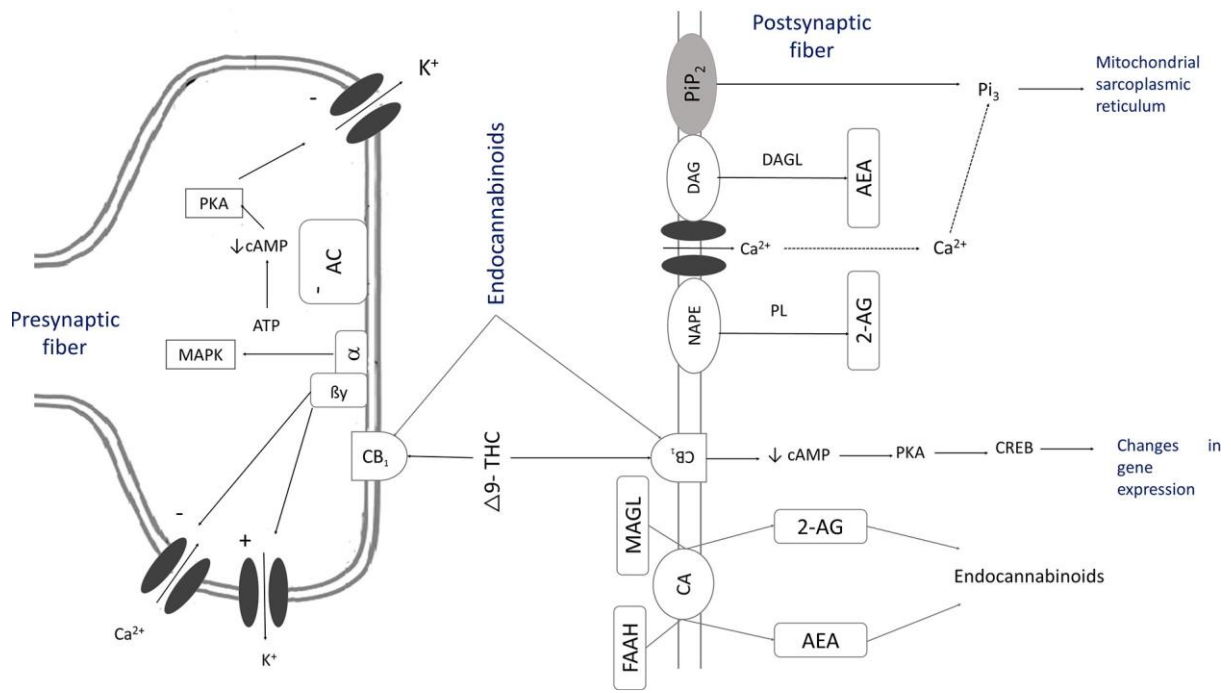
može se doprinijeti liječenju dijabetesa, pretilosti, bubrežnih bolesti i bolesti hepatobilijarnog sustava (CERINO i sur., 2021.).

Kod sisavaca nalazimo kanabinoidne receptore koje aktiviraju endogeni ligandi koje nazivamo endokanabinoidi. Ovi receptori vrlo su slični opioidnim receptorima (μ , δ , κ) na koje se vežu endogeni opioidni peptidi odnosno endorfini. Ovakav sustav obuhvaća opsežnu i kompleksu unutarstaničnu signalizaciju u kojoj sudjeluju mnogi enzimi. Oni svojom inaktivacijom i biosintezom endokanabinoida igraju značajnu ulogu u mnogim upalnim, imunskim i neurološkim procesima (BRUTLAG i HOMMERDING, 2018.).

Endokanabinodi primarno djeluju na 2 vrste receptora, a to su kanabinoidni receptori 1 i 2 (CB1 i CB2). Endokanabinoidi su za 4-20x slabijeg intenziteta i kraćeg djelovanja od THC-a, THC i ostali sintetski spojevi slični THC-u narušavaju homeostazu i normalno funkcioniranje procesa u kojima sudjeluju endokanabinoidi te zbog toga dolazi do nuspojava kao što su paranoja, deluzije i halucinacije. Kanabinoidne receptore nalazimo u velikom broju već kod embrija i to na epitelnom tkivu, u živčanom tkivu, osjetilnim organima i štitnoj žlijezdi. Iako rasprostranjenost CB1 receptora varira među pojedinim životinjskim vrstama, u najvećem broju nalazimo u središnjem živčanom sustavu, a u manjoj koncentraciji ima ih i u perifernom živčanom tkivu. Djelovanje endokanabinoidnog sustava obuhvaća kognitivne funkcije sisavaca, kretnje, glad, emocije, percepciju boli kao i funkciju kardiovaskularnog, gastrointestinalnog i respiratornog sustava. Druga najčešća vrsta receptora su CB2 receptori. Ove receptore primarno nalazimo u perifernom živčanom tkivu i na njima ne djeluju psihotropne tvari. Sudjeluju u smanjenju kronične boli i snižavanju upale odnosno susprezanju djelovanja upalnih stanica i enzima (BRUTLAG i HOMMERDING, 2018.). Za razliku od CB1 receptora, u čijem sastavu u sisavaca postoji tek mala razlika, kod CB2 receptora to nije slučaj i različitog su aminokiselinskog sastava u različitim životinjskim vrstama. Također, bitno je napomenuti da su psi 30x manje osjetljivi na vezanje endokanabinoida za CB2 receptore, nego što je to slučaj u ljudi. Takvo saznanje govori nam da je bitno provoditi daljnja istraživanja kako bismo postigli adekvatnu djelatnu dozu prilikom aplikacije CBD-a u terapijske svrhe. Endokanabinoidi se prenose uz transportne proteine nakon čega se vežu i djeluju na CB1 ili CB2 receptore. Prilikom ovog povezivanja, dolazi do inhibitorne modulacije neurotransmitora. Ovakva promjena sudjeluje u brojnim fiziološkim procesima bez kojih organizam nije u stanju funkcionirati pa se tako djeluje na mehanizam stvaranja boli, neuroplastičnost, upalu, tjeskobu, pamćenje, imunološke funkcije, rast kostiju, regulaciju metabolizma.

Dva najvažnija fitokanabinoida u konoplji svakako su CBD i THC, no iako je njihova farmakokinetika slična, farmakodinamika, odnosno njihovo djelovanje na organizam, im je različito. CBD je negativni alosterički modulator, ima niži afinitet za receptore i ne djeluje direktno na njih u endokanabinoidnom sustavu. Osim toga je i antagonist CB1 i CB2 agonista, što mu omogućava djelovanje i pri nižim dozama. U ovom sustavu razlikujemo i druge receptore kao što su PPAR-g receptori, GLRA3 receptori, 5-HT1A i 5-HT3A serotonin receptori te VR1 receptori (YU i VASANTHA RUPASINGHE, 2021.). Receptor za aktivator proliferacije peroksidom tip gama (PPAR-g) posebno je zanimljiv, jer osim što je on protuupalni receptor, ima i značajnu ulogu u metabolizmu glukoze i lipida, a samim time i u transportu masnih kiselina i diferencijaciji adipocita. Ovo saznanje može biti ključno u razvoju dijabetesa, hipertenzije i debljine (BOŽINA i sur., 2013.). A-3 glicin receptor (GLRA3) i vaniloidni receptor (VR1) djeluju analgetski, a 5-HT1A i 5-HT3A serotonin receptori imaju anksiolitičko i antidepresivno djelovanje na organizam. 5-HT1A receptore nalazimo u središnjem živčanom sustavu, kao i CB1 i CB2 receptore. Tako pri dozama od 5-60 mg/kg CBD djeluje na CB1, CB2 i 5-HT1A receptore zbog čega se postiže smanjenje anksioznost u miševa, ali valja napomenuti da iako primjena CBD ulja u pasa iz skloništa smanjuje pojavu agresivnog ponašanja prema čovjeku, mehanizam njegovog djelovanja na smanjenje anksioznosti nije u potpunosti razjašnjen (YU i VASANTHA RUPASINGHE, 2021.). Također je zabilježeno pozitivno djelovanje CBD-a u nekim istraživanjima, odnosno njegov potencijal u liječenju šizofrenije. Uočeno je da se CBD u endokanabinoidnom sustavu direktno i indirektno veže i na dopaminske receptore (COLTHERD i sur., 2024.).

Uzimajući u obzir ove činjenice, potrebna su nam daljnja istraživanja kako bismo razjasnili sve načine i puteve djelovanja na organizam jer CBD ima velik potencijal u liječenju epilepsije, anksioznosti, upalnih stanja i boli. S obzirom na premalo ili nimalo rezultata u istraživanjima u kućnih ljubimaca ne možemo sa sigurnosti tvrditi da CBD smanjuje anksioznost u pasa i mačaka (YU i VASANTHA RUPASINGHE, 2021.).



Slika 3. Mehanizam djelovanja endokanabinoida i fitokanabinoida

Izvor: MIRANDA-CORTES i sur., 2023.

4. SIGURNOST PRILIKOM KONZUMACIJE CBD-a

Veoma je bitno vlasnicima pojasniti kako THC, odnosno marihuana kao droga djeluje negativno na kućne ljubimce. Vežanje THC-a na CB1 receptore i njegovo psihoaktivno djelovanje na središnji živčani sustav izaziva mnoge negativne podražaje na životinjski organizam što rezultira inkontinencijom, midrijazom, dezorijentiranošću, ataksijom, tremorima, hiperestezijom, proljevom i povraćanjem. Ovisno o dozi, THC može biti čak i letalan za životinjski organizam ukoliko je doza veća od 3000 mg/kg tjelesne mase, a važno je naglasiti i kako ne postoji specifični antidot.

S obzirom na ove činjenice, vlasnike je bitno uputiti u to da CBD proizvodi sadrže manje od 0,3% THC-a i samim tim su sigurniji za korištenje u hranidbi kućnih ljubimaca te kao je već prije rečeno, CBD nema psihoaktivno djelovanje. Kako konoplja i njeni nusproizvodi djeluju blagotvorno na ljudski organizam, mnogi vlasnici kućnih ljubimaca odlučili su se CBD proizvode uvesti u svakodnevicu svojih pasa i mačaka. Ti proizvodi sadrže vrlo male ili nikakve doze THC-a (čak 500 do 3000 manje doze nego letalne doze THC-a), a na njima su provedena i brojna istraživanja kako bi vlasnici bili sigurni da njihova primjena u kućnih ljubimaca ne izaziva negativne posljedice. Ipak, važno je znati da ista doza u različitim vrsta varira svojom jačinom djelovanja na organizam, odnosno ista doza ne djeluje jednako i u pasa i u mačaka.

4.1. Djelovanje CBD-a na pse

U istraživanju koje je provedeno u SAD-u, ispitanicima se davala doza od 4-10 mg CBD/kg/dan, pri čemu je kod viših doza zabilježeno nekoliko zanemarivih nuspojava kao što su povraćanje i rijetka stolica što govori u prilog sigurnosti konzumiranja CBD-a (ALVARENGA i sur., 2023.). Također je uočeno i da jednostruka doza od 4mg/kg tjelesne mase prije vožnje automobilom ili prilikom odvajanja od vlasnika u pasa smanjuje anksioznost. Ipak zbog gastrointestinalnih smetnji i povišenja alkalne fosfataze (ALP) u krvnoj slici, dugoročno gledano nije preporučeno prelaženje dnevne doze od 5 mg CBD/kg tjelesne mase (COLTHERD i sur., 2024.).

U Ujedinjenom Kraljevstvu je 2022. godine također provedeno istraživanje o sigurnosti CBD-a na pseći organizam. U studiji je sudjelovalo 40 pasa, 20 njih je bilo u placebo grupi, a drugih 20 u grupi koja je konzumirala CBD. Kapsule su im davane 6 mjeseci u dozi od 4mg/kg tjelesne mase. Psi su bili različitih pasmina, starosti od 1 do 10 godina i tjelesne težine od 4 do 36kg, tako da se postigne što referentniji uzorak. Psi su redovno kontrolirani u veterinarskoj

ambulanti, a mjerenja su se vršila na samom početku studije (0.tjedan), zatim u 2., 4., 10., 18., 26. tjednu te 4 tjedna nakon završetka studije (tzv. washout period) -30.tjedan. Koncentracija CBD-a mjerena je u plazmi, fecesu i urinu. Napravljene su kompletne biokemijske i hematološke pretrage uz analizu urina. Psi su 2x/ dan prošli kompletnu observaciju i pratila im se kvaliteta života. Hranjeni su istom hranom i imali su neograničen pristup vodi u istom ujednačenom okolišu. 14 pasa je dobivalo i određene suplemente, 6 pasa u CBD grupi i 8 njih u placebo grupi- selen, riboflavin i kolinklorid. Kapsule s CBD-om i bez njega davale su se u jutarnjem obroku i praćeno je da li su svi psi progutali svoju kapsulu.

Psi su podijeljeni u 4 podskupine kako bi bilo lakše izvesti pretrage, dakle 10 pasa u svakoj skupini s po 4-6 tretiranih pasa, razmak između prikupljanja rezultata u svakoj skupini bio je 1 tjedan kako bi bilo lakše izvedivo, i psi su svaki puta vagani kako bi dobili točnu dozu CBD-a. Kako se CBD metabolizira citokrom-450 oksidacijskim putem, može na druge lijekove koji se koriste djelovati sinergistički ili antagonistički na što je valjalo obratiti pažnju prilikom studije. Ukoliko je bilo potrebno, psima su se davali lijekovi niskog rizika, ali tek 6h nakon primjene CBD kapsula. Ponašanje pasa pratio je iskusni šetač pasa, a kliničke nalaze veterinar, ali ni jedan od njih nije znao koji pas uzima CBD, a koji ne. Na kraju istraživanja utvrđeno je da ni jedan od pasa nije odbio tabletu. Psi su ostali približno iste kilaže i BCS-a, a utvrđeno je i da im je kvaliteta života ostala ista, bez obzira jesu li konzumirali CBD ili ne.

Rezultati hematoloških pretraga utvrdili su da su svi parametri bili unutar referentnih vrijednosti, značajne razlike u nalazima između placebo i CBD grupe nisu uočene, ali je uočena razlika u vrijednostima u 0. tjednu i kasnijim fazama studije. Što se tiče biokemije, srednja vrijednost ALP-a, kalcija i proteina u serumu bila je izvan referentnih vrijednosti, ali bez popratnih kliničkih simptoma. Srednja vrijednost ALP-a bila je puno više iznad referentne vrijednosti u grupi koja je konzumirala CBD, nego li u placebo grupi u svim testnim tjednima, a ona se vratila na razinu ALP-a u placebo grupi tek u 30. tjednu, odnosno u „washout“ periodu i to kod svih pasa koji su sudjelovali u istraživanju. Što se tiče ostalih parametara kao što su ALT, AST, GGT, bilirubin, žučne kiseline, nisu uočene značajne razlike između CBD-om tretirane i placebo grupe. Postojala je i mala razlika u koncentraciji albumina i kalcija, koja je bila ispod referentne vrijednosti u CBD grupi, ali je njihova srednja vrijednost bila u referentnom rasponu pa taj podatak ne možemo smatrati relevantnim. SALP, je posebna forma ALP-a koja se nalazi u kostima i njena srednja vrijednost je također bila povišena i u korelaciji s povišenjem ALP-a u grupi tretiranoj CBD-om. Koncentracija CBD-a se s vremenom postepeno povećavala u krvi ispitanih životinja, a uočen je nagli pad iste u „washout“ periodu.

Također je kod labradora bila viša koncentracija CBD-a u krvi nego li kod Norfolk terijera, no kako pasminska raznolikost nije bila predmet ispitivanja, ovaj podatak ne možemo smatrati relevantnim rezultatom. Vrijednost CBD-a se jako razlikovala među psima u njihovom izmetu, a CBD u urinu je bio u niskim koncentracijama, u 8 pasa čak nemjerljivo nizak. Specifična težina mokraće i pH nisu se mnogo razlikovali među ispitanima, a testne trakice (glukoza, bilirubin, ketoni, krv, protein, uroliti, nitrogen i leukociti) nisu pokazale nikakva odstupanja od fiziološkog.

Cilj ove studije bilo je odrediti sigurnu dnevnu dozu CBD-a za pse i hoće li ona kroz period od 6 mjeseci akumulirano izazvati negativne posljedice na organizam. Doza od 4 mg/kg tjelesne mase pokazala se relativno sigurnom. Hematološki i biokemijski parametri su se kroz istraživanje držali unutar referentnih vrijednosti, a kvaliteta života bila je na istoj razini kao i prije početka istraživanja. Jedini parametar koji je odstupao bilo je povišenje ALP-a, ali ono nije bilo neočekivano, s obzirom da su autori i u prijašnjim istraživanjima primijetili ovakav rezultat kod dugotrajne primjene CBD-a. U jetri se citokrom p450-posredovanim oksidativnim metabolizmom razlaže CBD pa povišenje CBD-a u plazmi možemo povezati s tim procesom. Ipak ovakvo povećanje nam ne može točno locirati mjesto patologije ili o kakvom se poremećaju funkcije hepatobilijarnog sustava radi jer su za to potrebne daljnje pretrage i detaljnija istraživanja. Uzimajući u obzir sve ostale parametre koji su bili praćeni, a ostali su tijekom cijelog istraživanja unutar referentnih intervala, ne možemo povezati CBD s izazivanjem oštećenja jetre samo na temelju jednog povišenog jetrenog parametra jer se ALP izlučuje u određenim količinama i u bubrezima, kostima, crijevima i placenti. Kako se kod pasa kod kojih je ALP bio povišen, uočio i u korelaciji visok BALP, teško je utvrditi ima li s tim povišenjem kakve veze i osteoblastična aktivnost. Takvo saznanje moglo bi se tumačiti i kao sposobnost CBD-a da potiče proliferaciju kostiju u pasa. Velike varijacije u koncentraciji CBD-a u plazmi između svake pojedine jedinice svakako govore u prilog potrebi za daljnjim analizama koje bi obuhvaćale još veće grupe pasa (BRADLEY i sur., 2022.).

4.2. Djelovanje CBD-a na mačke

Prema jednom od rijetkih istraživanja CBD djelovanja koje je provedeno u mačaka, sudjelovalo je 8 jedinki kojima su davane CBD kapsule s nosačem od ribljeg ulja. Udio CBD-a i kanabidiolične kiseline bio je 50:50, a kapsule su sadržavale dozu od 2 mg/kg. Aplikacija se vršila 2x dnevno u periodu od 12 tjedana. Mačkama su se redovno kontrolirali biokemijski nalazi i utvrđeno je da su im gotovo svi nalazi bili unutar referentnih vrijednosti. Iznimka je

bila u jedne ispitane mačke gdje je povišen bio ALP, ali kod te mačke nije bilo poznato je li bolovala od neke bolesti hepatobilijarnog sustava. Kako je u provedenom istraživanju sudjelovalo tek 8 mačaka, nije moguće utvrditi je li povišen ALP bio posljedica prekomjerne doze CBD-a, ulja ili nekog drugog sastojka kapsule, odnosno je li aplikacija CBD-a uopće imala neki utjecaj na spomenuto povišenje ili je ono nastupilo zbog okolišnih čimbenika. CBD se u serumu mogao očitati i 8 sati nakon aplikacije.

U drugom istraživanju, utvrđeno je da CBD postiže srednju vrijednost (282 mg/mL) 2h nakon konzumacije doze od 1,37 mg/kg tjelesne mase. Mačkama se davala pasta koja sadržava CBD i CBDA, ali i manje koncentracije THC-a, THCA, CBG-a i CBGA. S obzirom da znamo da kanabinoidi sinergistički djeluju i tako pojačavaju samo djelovanje na kanabinoidne receptore u organizmu, važno je da se to uzme u obzir prilikom tumačenja rezultata istraživanja. Promatrajući kako CBD djeluje na pse i mačke, dolazimo do zaključka da je u mačaka bioiskoristivost CBD-a niža, ali im je poluvrijeme eliminacije približno slično (COLTHERD i sur., 2024.).

Potaknuti manjkom informacija o djelovanju CBD-a na zdravu populaciju mačaka, J.C. Colthered i suradnici (2024.) provode 2 studije. U prvoj kroz 4 tjedna sudjeluje 19 zdravih mačaka. Sudionici su 8 ženki i 11 mužjaka, težine između 3,4 i 5,5 kg, starosne dobi od 1,5 do 10 godina. U drugoj studiji sudjeluje 20 zdravih odraslih mačaka u dobi od 2 do 10,5 godina. 6 ženki i 14 mužjaka teži od 3,4 do 5,5 kg, a studija se provodi 26 tjedana. Njih 16 iz ove studije već je sudjelovalo u prijašnjim farmakološkim ispitivanjima, ali je od posljednje prošlo više od 9 tjedana.

Prema rezultatima iz prve studije koja se provodila 4 tjedna, izdvojile su se 3 jedinke. Jedna je mačka imala povišen ALT i AST, povišenu tjelesnu temperaturu i odbijala je hranu. Druga mačka imala je povišen ALT i AST, bez drugih kliničkih simptoma, a kod treće mačke zabilježena je krv u urinu, bez ikakvih drugih znakova bolesti. Mačke povišenih jetrenih enzima povučene su iz studije s obzirom na činjenicu da su bile u grupi koja je konzumirala CBD, a naknadnim veterinarskim pregledom utvrđena je infekcija u mačke koja je imala povišenu tjelesnu temperaturu. U studiju su uvedeni podatci o druge dvije mačke koje su naknadno ušle u program. Sve mačke koje su sudjelovale ostale su unutar 6% raspona svoje tjelesne mase od početka istraživanja. Važno je napomenuti kako sve mačke nisu konzumirale uvijek jednaku količinu obroka koji je sadržavao CBD, što bi dakako moglo imati svoj utjecaj na konačan rezultat studije. Kao i u prethodnim studijama, srednja vrijednost CBD koncentracije u plazmi postignuta je nakon 2 sata od aplikacije. Koncentracija CBD-a bila je viša u 2. tjednu nego

prilikom prve aplikacije, što znači da se CBD u plazmi zadržava dulje od 24h, ali također je zabilježeno da nema velikih promjena u njegovoj koncentraciji nakon obroka. Mačke su u 4. tjednu imale višu koncentraciju ALT-a od koncentracije zabilježene nakon 1. aplikacije ili u placebo skupini. AST je bio povišen kod onih mačaka kod kojih je zabilježeno i povišenje ALT-a u plazmi. Rezultati mjerenja ALP-a, bilirubina i žučnih kiselina nisu se razlikovali među skupinama.

Prema rezultatima druge studije, koja je trajala 26 tjedana, 3 mačke su povučene iz istraživanja. Jedna od njih nije podnosila uzimanje uzoraka i zbog ponašanja je povučena u 4. tjednu, druga je imala visok ALT i povučena je u 4. tjednu, a treća je zbog inapetence, povišenog ALT-a i žučnih kiselina povučena u 10. tjednu istraživanja. Kasnijim veterinarskim pregledom, utvrđeno je da su mačke koje su imale povišen ALT, jedna iz placebo skupine, a druga iz CBD skupine, imale prisutnu infekciju. S obzirom na nepotpunost podataka, njihovi rezultati nisu uzeti u obzir. Sve su mačke zadržale tjelesnu težinu u rasponu od 11% od početne vrijednosti, ali je također važno napomenuti kako sve mačke nisu uzimale uvijek jednaku količinu obroka koji je sadržavao CBD, što bi dakako moglo imati svoj utjecaj na konačan rezultat studije. Između placebo i CBD skupine nije bilo značajnih promjena u koncentraciji ALT-a kroz svih 26 tjedana studije. AST je bio povišen kod placebo skupinu u 26. tjednu u usporedbi s početnim mjerenjem, ali i dalje unutar raspona referentnih vrijednosti. ASP-u se vrijednost nije značajno mijenjala, kao ni bilirubin i žučnim kiselinama. Određene razlike su zabilježene u vrijednosti MVP-a, omjera Na i K, kolesterola i koncentraciji eozinofila. Raznolikost rezultata u studiji varira od vrlo niskih koncentracija CBD-a u plazmi, do postupnog povišenja. U jedne mačke se bez obzira na konzumaciju koncentracija CBD-a u plazmi uopće nije mogla zabilježiti. Nakon završetka studije, u 30. tjednu u plazmi nije uočena prisutnost CBD-a u plazmi. Urinarne koncentracije CBD-a su također bile preniske da bi se mogle zabilježiti, a koncentracija u fecesu je bila jedva prepoznata.

Ciljevi ovih istraživanja bili su tolerancija, odnosno sigurnost aplikacije CBD kroz dulji vremenski period. Glavno pitanje bilo je akumulira li se CBD zaista u organizmu te uočavamo li povišenje koncentracije CBD-a nakon obroka. Potvrđeno je prisustvo „entourage“ učinka, odnosno zabilježen je zajednički sinergijski učinak više kanabinoida koji ako su istovremeno aplicirani izazivaju jače djelovanje na organizam nego što bi to bio slučaj da je primijenjen izolat CBD-a ili nekog od preostalih kanabinoida. S obzirom na nedostatnost dokaza o sigurnosti CBD-a ako se isti primjenjuje kroz dulji vremenski period, ovo je zapravo prvo istraživanje provedeno na populaciji mačaka kako bi se pratilo potencijalno toksično povišenje

koncentracije CBD-a i drugi negativni učinci na jedinku. Također najnovija teorija govori u prilog tome da se CBD dulje zadržava u tijelu ukoliko životinja ima veći BCS (body condition score) što u ovom istraživanju nije moguće ispitati zbog premalog raspona u tjelesnoj težini. Kako smo u obje studije imali slučajeve povišenih vrijednosti ALT-a, važno je da se u budućnosti provedu daljnja istraživanja kako CBD djeluje na mačke s bolestima hepatobilijarnog sustava. Kod takvih mačaka trebalo bi napraviti pretrage kako bismo isključili patologije jetre i žučnog sustava jer je poznato kako mačke imaju slabu sposobnost glukoronidacije što je zapravo i najveća razlika između pasa i mačaka i njihova metabolizma jetre, odnosno uklanjanja nusprodukata iz organizma. Zaključak studija je da doza od 4mg CBD /kg tjelesne mase dugoročno nema štetan utjecaj na organizam i fiziološki se izlučuje iz organizma, ali je svakako uputno prije aplikacije CBD-a u mačaka pripaziti na potencijalnu povijest bolesti hepatobilijarnog sustava (COLTHERD i sur., 2024.).

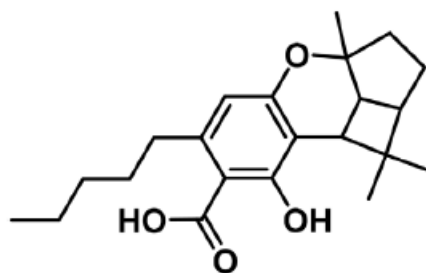
5. FARMAKOKINETIKA CBD-a

Na farmakokinetiku svakog lijeka djeluju mnogi čimbenici. Farmakokinetiku lijeka čini njegova distribucija u organizmu, način tj. put apsorpcije i njegova inaktivacija odnosno metabolizam. S obzirom da se u kućnih ljubimaca CBD daje najčešće u obliku poslastica ili ulja koje dodajemo u hranu ili vodu, on putuje probavnim sustavom do crijeva, gdje se i apsorbira. Takav način apsorpcije imao bi visoku bioiskoristivost tek ako je ona ista kao i kad se lijek primjenjuje intravenozno. Na farmakokinetiku također utječe i vrijeme uzimanja lijeka, odnosno uzima li se on uz hranu ili natašte, kakvog je oblika te koji su drugi sastavni dijelovi tog lijeka.

Prilikom provedenih istraživanja o farmakokinetici kanabinoida, odnosno primarno CBD-a najčešće se koristilo 3-6 životinja, kako bi se smanjio raspon različitosti pojedinih rezultata krvne slike ispitanih životinja. Za daljnja istraživanja svakako je potrebno razmisliti o povećanju broja ispitanika, iako to često predstavlja veliki logistički problem s obzirom da je potrebno uzeti u obzir sve puteve aplikacije CBD-a, starosne skupine pacijenata, prisutnost komorbiditeta, odnosno prisustva ili potpunog odsustva bilo kakvog poremećaja homeostaze.

U istraživanju koje je provedeno u SAD-u, a koristilo se različitim sredstvima koja sadrže CBD kako bi se pratilo njegovo djelovanje na ispitanike, pod pretpostavkom da je različita apsorpcija i bioraspoloživost CBD-a ovisno o kojem se putu primjene radi, a to su: krema, kapsule i ulje. Kod ulja je apsorpcija bila potpuna, odnosno 100%, kod kapsula je bila 54,7%, a kod kreme je bila najmanja i to 9,9%.

U drugom istraživanju se pak koristio CBD te kanabidiolična kiselina (CBDA). Utvrđeno je kako CBDA postiže višu koncentraciju u plazmi, nego što je to slučaj kod CBD-a te da je maksimalna koncentracija kanabidiolične kiseline u plazmi čak 2 puta viša nego prilikom aplikacije klasičnog CBD-a. Na apsorpciju i vrijeme djelovanja CBD-a na životinjski organizam utječe i uzimanje hrane prilikom konzumacije, odnosno uzima li se CBD natašte. CBD se dulje zadržava ukoliko se uzeo s hranom jer hrana smanjuje mogućnost apsorpcije odnosno zauzima određenu apsorpcijsku površinu samih crijeva, a ukoliko su crijeva prazna, CBD se lakše apsorbira, ali mu je poluživot kraći.

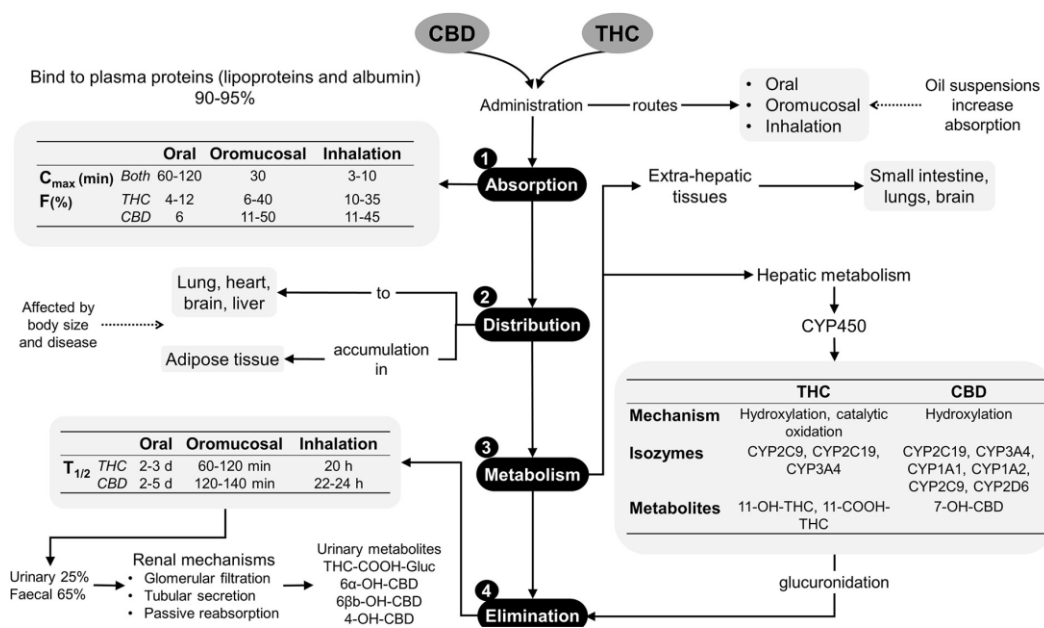


Slika 4. CBDA (molekularna struktura kanabidiolične kiseline)

Izvor. FORDJOUR i sur., 2023.

Osim toga, važno je napomenuti kako se CBD dugotrajnom konzumacijom akumulira u organizmu što objašnjavamo time da CBD zbog svojeg kemijskog sastava ima mogućnost nakupljanja u masnom tkivu same životinje (ALVARENGA i sur., 2023.). Kod ljudi je primijećeno da CBD ima 4-5x veću apsorpciju ukoliko je uzet uz hranu pa s obzirom na činjenicu da je CBD topljiv u mastima, potrebno je obratiti posebnu pozornost na dozu koju dajemo kako zbog njegovog skladištenja u masnom tkivu ne bi došlo do toksične reakcije organizma. U istraživanjima je također primijećen rast ALP u krvnoj slici što upozorava na potencijalne ozljede jetre ili promjene njene funkcije, zbog kojih hepatociti nisu u stanju razgraditi nusproizvode metabolizma CBD-a. Također treba u obzir uzeti i druge diferencijalne dijagnoze kao što su začepljenje žučovoda, hiperparatireoidizam, deficijencija vitamina D, celijakija i aktivni rast kostiju. Ukoliko je životinja posve zdrava, postoji mogućnost i da CBD i THC mijenjaju aktivnost jetrenih enzima što uzrokuje njihovo povišenje izvan referentnih vrijednosti u krvnoj slici.

Prema dosadašnjim istraživanjima, u potpuno zdravih životinja nisu uočene nikakve opasnosti za organizam nakon konzumacije CBD-a. Kod životinja sa autoimunim bolestima, dokazano je ispoljavanje njegovih imunosupresivnih svojstava, no međutim u imunokompromitiranih životinja baš zbog te činjenice nije preporučljivo njegovo korištenje. Praćenje rasta jetrenih enzima provedeno je samo u istraživanjima gdje je aplikacija CBD-a kratkotrajna pa ne možemo sa sigurnošću procijeniti sigurnost prilikom kronične aplikacije ovakvih proizvoda. Zbog toga je još bitnije u budućnosti proširiti broj životinja koje ćemo koristiti u istraživanjima, kroz dulji vremenski period prilikom kojeg se uzima u obzir dugotrajna akumulacija CBD-a u organizmu, odnosno u adipoznom tkivu (YU i VASANTHA RUPASINGHE, 2021.).



Slika 5. Farmakokinetika fitokanabinoida- kanabidiola i tetrahidrokanabinola

Izvor: MIRANDA CORTES i sur., 2023.

5.1. Anksioznost

Anksioznost je emotivna reakcija u kojoj organizam ne reagira adekvatno na neku opasnost ili prijetnju koja mu se približava. Napadaji anksioznosti očituju se različitim kliničkim znakovima, a neki od najčešćih su znojenje, hipersalivacija, tremor, tahikardija, tahipneja, hiper ili hipotenzija, gastrointestinalne smetnje, promjene u ponašanju, anoreksija itd. Kućni ljubimci mogu, ali i ne moraju biti skloni anksioznosti, a neki su joj skloniji više, dok neki manje. Do takvog stanja može doći zbog promjene okoline, promjene prehrane, nove životinje u kući ili obližnjem okolišu, napada druge životinje, odlaska veterinaru, odvajanja od vlasnika, vatrometa, pucnjave, glasne muzike ili bilo kojeg drugog događaja koji je na životinju ostavio traumu. Takva stanja teško prolaze sama od sebe i kako postoji mogućnost njihova pogoršanja, vlasnici često kontaktiraju veterinare kako bi pronašli adekvatno rješenje. Kao terapija anksioznosti, najčešće se koriste benzodiazepini (normabel, apaurin, lexaurin), zatim triciklički antidepresivi ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI). Ako uzmemo u obzir koliko su ovi lijekovi intenzivnog djelovanja i mnogih popratnih nuspojava, razumljivo je da vlasnici čeznu za prirodnim sredstvima koja bi njihovi kućni ljubimci mogli sa sigurnošću konzumirati. Tu ponovo dolazimo do uloge endokanabinoidnog sustava u anksioznim napadajima. Kronično izlaganje stresu smanjuje broj CB1 receptora, odnosno

neurotransmitora AEA (anamida) koji su povezani s daljnjom progresijom stresa i anksioznosti (YU i VASANTHA RUPASINGHE, 2021.).

Ovo stanje nije problem samo za životinje, već i za njihove vlasnike. Mnogi od njih u nedostatku znanja i želje za nošenjem s ovim problemom rješavaju se svojih kućnih ljubimaca zbog njihovih promjena u ponašanju. Tu dolazimo do još jedne problematike. Takvi postupci još više preopterećuju skloništa za životinje koja su ionako prenatrpana. Zbog toga je nužno pronaći adekvatnu terapiju koja bi smanjila anksioznost i agresivnost u životinja. Mnogi vlasnici na vlastitu odgovornost daju CBD pripravke svojim kućnim ljubimcima, tvrdeći kako su primijetili da su nakon toga psi i mačke smireniji, iako doze koje im daju nisu uvijek iste. Ovo je još jedan od razloga zašto su daljnja istraživanja djelovanja CBD-a na smanjenje anksioznosti i agresivnosti u životinja nužna (CORSATO ALVARENGA i sur., 2023.).

5.2. Bol i analgezija

U menadžmentu boli, raste stalna potreba za sredstvima koja bi mogla djelovati umjesto ili zajedno s uobičajeno korištenim lijekovima kao što su opiodi, lokalni anestetici, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) ili ketamin. Jedna od alternativa takvim lijekovima jest svakako kanabis. S obzirom na činjenicu da se CB1 receptori nalaze u velikom broju u čitavom središnjem živčanom sustavu, endokanabinoidni sustav je jedan od glavnih ciljeva djelovanja proizvoda koji sadrže CBD. Mnogi su se znanstvenici bavili histološkom strukturom cerebralnog korteksa, Amonovog roga i hipokampusu i u njima je uočena prisutnost CB1 receptora pa je tako izgledno da CBD ima učinke na liječenje epilepsije i kronične boli u sisavaca, a to je i potkrepljeno saznanjem da kao sintetski agonisti endokanabinoidi i kanabinoidi inhibiraju djelovanje GABA-e, glutamata te ionskih kanala ovisnih o naponu. U liječenju osteoartritisa, upala, raznih neuropatija i ozljeda kralježnice sudjeluju i CB2 receptori čija aktivacija djeluje protuupalno, neuroprotektivno i smanjenjem osjećaja boli jer se vezanjem kanabinoida na ove receptore smanjuje priljev drugih neurotransmitera koji pojačavaju osjećaj boli. Uz ove učinke, CB2 receptori sudjeluju i u regulaciji izlučivanja citokina i tako onemogućuju daljnju progresiju onkološke boli, OA, neuropatija, degenerativne mijelopatije, arterioskleroze, meningitis-arteritisa i epilepsije. Također je potvrđeno i da se u pacijenata s ozljedama spinalnog kanala nalazi veći broj CB2 receptora u mikroglia stanicama. Nekoliko je signalnih puteva koji se mogu aktivirati da bi došlo do smanjenja boli odnosno analgezije. Neki od njih su povezani s cikličkim adenozin monofosfatom (cAMP), faktorom rasta živaca

(NGF), mitogenom-aktivirane proteinske (MAP) kinaze te drugim staničnim faktorima, kaspazama i ceramidazama ili čak sa sekundarnim glasniciima kao što su G proteinom vezani receptori. Ovi su putevi i dalje predmet brojnih istraživanja kako bi se detaljnije razjasnilo kako CB1 i CB2 receptori sudjeluju u modulaciji boli, a u obzir treba uzeti i mnogobrojnost molekula od kojih se sastoji CBD, ali i drugi kanabinoidi.

Iako su provedena neka istraživanja u kojima se ispituje djelovanje CBD-a na osteoartrične zglobove u pasa, i dalje nije u potpunosti razjašnjeno djeluje li CBD samostalno ili u kombinaciji na smanjenje boli u zglobovima ili o tome ovisi i koja doza je aplicirana. Primijećeno je da osteoartrični zglobovi imaju veću koncentraciju 2-AG u usporedbi sa kolateralnim zglobovima koji nisu zahvaćeni ovim stanjem. Testirana sinovijalna tekućina i pripadajuće upaljeno tkivo bogati su kanabinoidnim receptorima što upućuje na potencijal CBD-a u liječenju osteoartritisa. Nedavno provedeno istraživanje o sigurnosti CBD ulja kod pacijenata koji se liječe zbog osteoartritisa dokazalo je značajno smanjenje boli primjenom određenih doza. U istim omjerima korišten je CBD i CBDA u koncentraciji od 10mg/ml, uz manji postotak THC-a i kanabikromena. Psi su dobivali po 2 mg/kg i 8 mg/kg kroz 4 tjedna peroralno, a poluživot u plazmi je bio 4 h i pritom nisu uočene nuspojave. Psi se uz CBD, od lijekova, smio aplicirati samo NSPUL, riblje ulje i hondoritin sulfat i ta se osnovna terapija nije smjela mijenjati 4 tjedna prije studije niti od početka studije do 10. tjedna. Redovnim kontroliranjem ureje, kreatinina, fosfora nisu uočene značajne promjene kod životinja tretiranih CBD-om, dok je kod životinja tretiranih samo NSPUL-om uočen povišen kreatinin. Povišenje ALT-a uočeno je u 9 pasa što se pripisuje indukciji oksidativnog metabolizma jetre uz citokrom p450 (MIRANDA-CORTES i sur., 2023.).

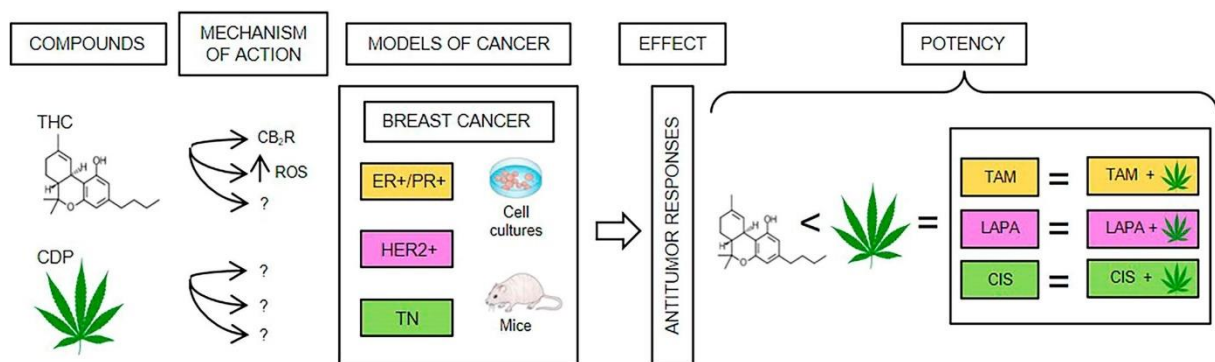
5.3. Terapija tumora

Do sad je u eksperimentalnim istraživanjima uočeno sudjelovanje endokanabinoidnog sustava u nociceptivnim reakcijama kao odgovor na stimulaciju visceralnih i somatskih aferentnih puteva koji izazivaju neuropatsku bol. Tumore često prati upala koja se najčešće terapeuta opioidima, a u blažim slučajevima se koriste i NSPUL. Simptomi koji prate tumore čine paraneoplastični sindrom, a uz njega uočavamo i smanjenu mobilnost, umor, urinarne infekcije. Kanabinoidi predstavljaju alternativu u liječenju tumorskih stanja s obzirom na njihov afinitet vezanja na nocireceptore. U veterinarskim okvirima, CBD se pokazao kao terapija izbora samostalno ili u kombinaciji s mitoksantronom i vinblastinom u liječenju karcinoma

prijelaznih stanica, kutanog mastocitoma pa čak i kao multimodalna terapija u liječenju osteoartritisa i tumora prostate aplicirana subkutano zajedno sa robenkoksigom i gaba pentinom.

Također je dokazano je da kanabinoidi imaju sinergističko djelovanje s opioidnim agonistima. Uvođenje CBD-a u protokol ima potencijal jer on sinergijski djeluje i s inhalacijskim anestheticima što bi rezultiralo manjim korištenjem istih. Tako bi se smanjilo korištenje npr. morfija, ali su daljnji testovi potrebni kako bi se utvrdilo da li se smanjivanjem opioida povećava osjećaj boli kod životinja za vrijeme zahvata što bi svakako bila otežavajuća okolnost (MIRANDA-CORTES i sur., 2023.).

U provedenim je istraživanjima, iako ih je zasad malo, uočeno da CBD onemogućuje migraciju stanica i stvaranje metastaza, ali i potiče apoptozu stanica in vivo. Tako CBD djeluje pozitivno, usporavajući progresiju tumora kolona i širenja metastaza pluća u miševa. Pretpostavlja se da CBD utječe na mitohondrij stanice, a samim tim i na njegovu apoptozu i autofagiju. Primijećeno je također da izolat CBD-a ima slabije protutumorsko djelovanje od nepročišćenog CBD-a iz konoplje što govori u prilog već spomenutom sinergističkom „entourage“ učinku više kanabinoida iz biljke (CORSATO ALVARENGA i sur., 2023.).



Slika 6. „Entourage“ učinak kanabinoida protiv tumora

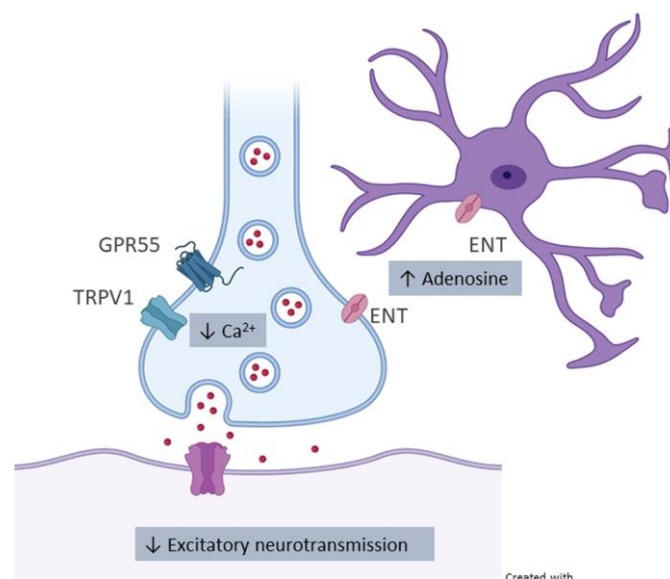
Izvor: BLASCO-BENITO i sur., 2018.

5.4. Epilepsija

Epileptični napadaji u životinja mogu izgledati jako dramatično što vlasnike često prepadne pa se s istima ne znaju adekvatno nositi. U idiopatskoj epilepsiji, iako ona ne zahvaća često pseću populaciju, od izrazite je važnosti reagirati kako bi se izbjegle neželjene posljedice. Epileptične napadaje karakteriziraju nepredvidive kratkotrajne ili dugotrajne epizode jakih

trzaja. Do ovih napadaja dolazi zbog poremećaja funkcije središnjeg živčanog sustava i abnormalnih aktivnosti u mozgu. Iako je cilj liječenja ovakvih stanja smanjenje učestalosti i intenziteta ovih napadaja, ne postoji univerzalan lijek za sve oblike epilepsije. U 2018. godini, FDA je po prvi puta odobrila komercijalni proizvod sa 99% ekstraktom CBD-a za liječenje epilepsije u djece (CORSATO ALVARENGA i sur., 2023.).

Iako mehanizam djelovanja CBD-a na epileptične napadaje još uvijek nije u potpunosti razjašnjen u pasa i mačaka, postoje 3 moguća puta djelovanja. Intracelularni kalcij ima velik utjecaj na lučenje neurotransmitora u središnjem živčanom sustavu (SŽS) što može dovesti do hiperekscitacije pa kako CBD smanjuje koncentraciju intracelularnog kalcija, smatra se da je ovo jedan od potencijalnih puteva djelovanja CBD-a u sprječavanju epileptičnih napada. CBD je antagonist GPR55 (receptora povezanog s G proteinom) koji povećava koncentraciju intracelularnog kalcija pa vezanje CBD-a na receptore sprječava njegovo djelovanje. U sljedećem potencijalnom putu djelovanja sudjeluju TRPV1 receptori koji djeluju na priljev natrija i kalcija koji također pridonose poremećaju živčanih impulsa. S obzirom na to da je CBD agonist TRPV1-u, njegovo vezanje dovodi do hitre desenzibilizacije i momentalnog smanjenja aktivnosti i daljnjeg odašiljanja signala od TRPV1. U trećem putu mehanizma djelovanja sudjeluje inhibitor ponovne pohrane adenzina. Redukcija adenzina također može dovesti do razvoja epilepsije i pojave epileptičnog napadaja, stoga je poželjno da se njegova koncentracija održi, a to CBD svojim djelovanjem podupire i omogućava inhibicijom ponovne pohrane purina (POTSCHKA i sur., 2022.).



Slika 7. Potencijalni antikonvulzivni mehanizam djelovanja CBD-a

Izvor: POTSCHKA i sur., 2022.

6. BUDUĆNOST KONOPLJE U HRANIDBI ŽIVOTINJA

Opće je poznato kako su Europska Unija i sva njena tijela, uključeni u pronalazak alternativnih izvora hrane, kako za životinje, tako i za ljude. Kako bi se stavio naglasak na ovu temu provode se projekti „Jedno Zdravlje“, kao i „Europski Zeleni Dogovor“. Razlog tome ponajprije leži u činjenici da Europa pati od nestašice hrane kojoj su doprinijeli izmijenjeni klimatski uvjeti i prometni pravci, pandemija korona virusa, ratovi na njenom teritoriju koji ponajprije zahvaćaju područje Ukrajine koja slovi kao glavna „žitnica“ Europe.

Bitno je naglasiti kako u pronalasku adekvatne zamjene za već postojeću hranu treba zadovoljiti određene principe. Takva hrana mora imati visoku nutritivnu vrijednost, a njen utjecaj na okoliš treba biti zanemariv, odnosno njena proizvodnja ne bi trebala loše utjecati i ugrožavati okoliš. Održivost poljoprivrede glavni je cilj koji spaja i zaštitu okoliša prilikom proizvodnje, ali i sigurnost hrane i njenih konzumenata (LANZONI i sur., 2023.).

EFSA (Europska agencija za sigurnost hrane) objavila je svoje mišljenje o korištenju konoplje u hranidbi životinja i njenoj sigurnosti za zdravlje. Za hranidbu životinja koriste se različiti nusproizvodi od konoplje kao što su pogače, zatim cjelovita biljka konoplje, konopljino ulje, pa čak i svježe ili sušene šive koje se koriste u daljnjoj obradi, a bogate su vlaknima. Iz ovoga dalje dobivamo konopljino brašno ili konopljin proteinski izolat. Pri preradi sjemenki konoplje ili pogača od konoplje, EFSA je regulirala udio u kojem konoplja smije biti zastupljena. Istraživanja su pokazala da je ova biljka izvrstan izvor sirovog proteina i esencijalnih masti i kao takva treba biti alternativa ostalim hranidbenim izvorima za životinje u budućnosti (DE BRIYNE i sur., 2021.).

U studenom 2015., EU proglasila je određene proizvode od konoplje i nusproizvode novim alternativnim izvorima hrane. Tako danas postoji niz namirnica kao što su brašno, mlijeko, pivo, čokolada, pizza, sladoled, keksi i druge grickalice koje u svom sastavu imaju konoplju. U Italiji izvoz takvih namirnica donosi više od 50 milijardi eura što dovoljno govori o činjenici koliko je hrana od konoplje popularna. Potražnja za takvom hranom narasla je gotova peterostruko od 2017. godine. Brašno od konoplje oštrije je teksture i rustikalnog okusa, ali ne sadrži gluten, stoga je pogodno za one koji boluju od celijakije. Zdravija je alternativa brašnu od pšenice jer ima 21% manje kalorija. Osim toga, prema najnovijim istraživanjima, potvrđeno je da sadrži 25% proteina, od čega 65% čini edestin koji sadrži svih 8 esencijalnih aminokiselina. Ovo saznanje dokazuje potencijal koje brašno od konoplje ima, što bi omogućilo

smanjenje potražnje za animalnim izvorima proteina na svjetskoj razini (FORDJOUR i sur., 2023.).

Ako uzmemo u obzir postojanje svih 8 esencijalnih aminokiselina koji se nalaze u konoplji, to nas navodi na razmišljanje kako je konoplja idealna proteinska alternativa životinjama koje su alergične na mesne proteine, npr. piletinu ili govedinu koji su najčešći alergeni u prehrani kućnih ljubimaca. Također je dobar izbor i kod životinja s gastrointestinalnim smetnjama, jer je konoplja bogata vlaknima što pridonosi lakšoj probavi.

7. NUTRITIVNA SVOJSTVA KONOPLJE

Glavna komponenta biljke *Cannabis sativa*, odnosno konoplje jest sjemenka. Ona se najčešće koristi u proizvodnji hrane i pripravaka koji sadrže CBD. Krasi ju visoka nutritivna vrijednost i ostale funkcionalne značajke. Sjemenku konoplje čini u prosjeku oko 20-30% ugljikohidrata, 20-30% lako probavljivih proteina koji su isto i bogati esencijalnim aminokiselinama te oko 25-35% lipida izbalansiranog sastava masnih kiselina (LANZONI i sur., 2023.). Udio masnih kiselina varira između različitih genotipova, a serovar „Finola“ se prema jednom istraživanju pokazao kao genotip s najvećim udjelom linolne i linoleinske kiseline, a najmanjim udio zasićenih masnih kiselina, kao što su palmitinska i stearinska. Sjemenka sadrži 500-600 kcal na 100 g. Unos samo 50g sjemenki konoplje dnevno u organizam, osigurat će nam 50-100% potrebnog dnevnog unosa magnezija, cinka i bakra te vitamina A, D i E (CERINO i sur., 2021.). Jedna od najvećih prednosti konoplje jest ta da je u stanju rasti u različitim agro-ekološkim uvjetima jednakom brzinom, a uz to za rast i razvoj treba vrlo male količine vode i herbicida i može narasti do čak 4 m u visinu. Smatra se i odličnim izborom za prirodnu sekvestraciju ugljika i to čak 9-13 t/ha. Zbog svog dugačkog i dubokog korijena sposobna je iskoristiti sve nutrijente i metale iz dubljih dijelova tla te spriječiti eroziju. Proizvodi od konoplje postaju veoma popularni, a rade se od cjelovite biljke, njenog lišća i iz cvjetova (dobivaju se i prije i poslije procesa ekstrakcije kanabinoida), stabljike, peteljke, iz glavice sjemenke pa čak i njene ljuske. Sjemenka je obavijena tankom, čvrstom opnom koja sadrži visok postotak vlakana, oko 40-50% neutralnih detergenskih vlakana (NDV), 30-35% kiselih detergenskih vlakana (KDV), 10-15% kiselog detergenskog lignina (KDL) te 23-30% lako probavljivih proteina koji su bogati esencijalnim aminokiselinama i 25-35% masti koje su obogaćene esencijalnim masnim kiselinama, a sadrže i do 5% pepela. Svakako valja napomenuti da ovi postotci mogu varirati ovisno o kojem se genotipu biljke radi, kakvi su okolišni uvjeti u kojima biljka raste te kojim se tehnološkim postupcima određena biljka tretira. Kako bismo iz biljke dobili veću količinu frakcije vlakana, koristimo se postupcima zagrijavanja i ekstruzije i na taj način ju činimo poželjnijom za korištenje u proizvodnji hrane. Proteinski dio sjemenke zastupljeniji je u njenim dubljim dijelovima, a u vrlo maloj mjeri ga nalazimo u samoj ljusci. U sjemenci konoplje izdvojeno je preko 180 vrsta proteina, od kojih u najvećoj mjeri nalazimo edestin (60-80%), albumin (25%) i β -conglycinin (5%). Ovakav omjer bjelančevina treba promatrati kroz činjenicu da edestin ima veću nutritivnu vrijednost od albumina, a osim toga sadrži i 8 esencijalnih aminokiselina- arginin, histidin, izoleucin, leucin, valin, lizin, metionin i cistein.

Što se tiče masti, sjemenke konoplje imaju nizak udio zasićenih masnih kiselina, a visok udio nezasićenih masnih kiselina, od kojih su najčešće linolna i α -linoleinska kiselina koja je esencijalna i prekursor je dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina. Osim ovih nalazimo još i arahidonsku, dokosaheksaenoičnu i eikosapentaenoičnu kiselinu. Ove kiseline važne su za razvoj mozga i kardiovaskularnog sustava, koristimo ih za regulaciju pretilosti te ostalih metaboličkih i upalnih procesa u organizmu kroz sintezu prostaglandina i leukotriena (LANZONI i sur., 2023.). Sjemenka konoplje sadrži i tokoferol, fitosterol i beta sitosterol koji odlikuje velik antioksidativni učinak, a njihova prisutnost esencijalna je u sprječavanju oksidacije polizasićenih masnih kiselina. Sve ovo čini sjemenku konoplje odlično izbalansiranom i jedinstvenom po svom sastavu masnih kiselina (FARINON i sur., 2020.). Postoje dakako i antinutritivni faktori koje sadrži konoplja, od kojih su najvažniji za spomenuti fitinska kiselina, inhibitori tripsina, kondenzirani tanini, saponini te neškrobni polisaharidi. Konoplja, za razliku od ostalih sličnih sjemenki, kao što su lan, kvinoja ili soja ima niži udio antinutritivnih svojstava, lako se probavlja, ali ne može parirati drugim žitaricama kada je u pitanju visoka energetska vrijednost. Iako fitinska kiselina ima ulogu u prevenciji lipidne peroksidacije, ona mijenja funkciju probavnih enzima te tako smanjuje iskoristivost proteina i minerala iz hrane. Kondenzirani tanini su pak fenolična komponente i imaju visoku antioksidativnu, antimikrobnu i protuupalnu funkciju. Ipak, njihova negativna strana jest što tvore netopljive spojeve s proteinima i mineralima i na taj način crijeva ih nisu u mogućnosti apsorbirati. Inhibitori tripsina onemogućavaju razlaganje proteina i ostalih probavnih enzima kao što su tripsin i kimotripsin i tako smanjuju iskoristivost esencijalnih aminokiselina koje je jedinka unijela hranom. Ako se unášaju u velikim dozama, saponini mogu dovesti do gastritisa ili čak do hemolize eritrocita (LANZONI i sur., 2023.). Klice konoplje imaju velik antioksidativni potencijal što bi svakako trebalo razmotriti kao dio prehrane kod pacijenata s tumorom. Klice obiluju polifenolima, flavanoidima i flavonolima, spojevima za koje je poznato da pozitivno djeluju na kardiovaskularni sustav i kognitivne sposobnosti. Kombiniranjem pšeničnog brašna s brašnom od konoplje, ne mijenja kvalitetu tijesta kao ni njegovu teksturu, ali ga nutritivno obogaćuje povećanim udjelom proteina i minerala. Također ukoliko uz konopljino brašno kombiniramo škrob, dobijemo proizvod bez glutena koji je pogodan u prehrani pacijenata koji boluju od celijakije. Takav pekarski proizvod sadrži više vlakana i proteina, ukusan je i nutritivno bogat izbor hrane. Ulje od konoplje može se koristiti i za kuhanje, iako je orašastog okusa s primjesom gorčine, bogato je omega-3 masnim kiselinama i dobra je zamjena za maslinovo ulje. Unos 2 g/dan takvog ulja, ne utječe na razinu kolesterola i

triglicerida, ne izaziva agregaciju trombocita u krvi, niti povećava broj upalnih markera u cirkulaciji (CERINO i sur., 2021.).

8. ZAKLJUČCI

Cannabis sativa, odnosno, industrijska konoplja je biljka koja ima puno neistraženog potencijala i u ovom radu sam probala sažeti sve njene pozitivne i one manje pozitivne učinke na zdravlje kućnih ljubimaca. S obzirom na malo dostupnih i sažetih podataka, odnosno informacija kako njena uključenost u svakodnevni život kućnih ljubimaca djeluje na isti, mišljenja sam da je takvih studija potrebno još više. Daljnja istraživanja nužna su za potpuno razjašnjavanje njenog mehanizma djelovanja i to ne samo u potpuno zdravih, već i bolesnih pasa i mačaka.

Kanabis je zasigurno biljka budućnosti i njena nutritivna i farmakološka svojstva moraju se promatrati zajedno kako bismo dobili odgovarajuću sliku o njenom cjelokupnom djelovanju na životinjski organizam. Takvi bi proizvodi mogli promijeniti smjer farmaceutske industrije i biti prirodna alternativa sintetskim lijekovima. Njeno protuupalno, protutumorsko, antikonvulzivno i analgetsko djelovanje, samo su neka od svojstava koja čine ovu biljku i njene spojeve zanimljivim što me i zaintrigiralo da malo više naučim o ovoj biljci.

Što se tiče njene budućnosti u prehrambenoj industriji, ona se već sad pokazuje kao odlična zamjena tradicionalnim žitaricama kao što su pšenica, heljda, raž, kukuruz. Njena nutritivna svojstva djeluju iznimno s obzirom na velik proteinski udio koji obuhvaća 8 esencijalnih aminokiselina, ali i na prisutnost esencijalnih masnih kiselina koje su potrebne u hranidbi za optimalan rast i razvoj svakog organizma.

9. LITERATURA

1. BLASCO-BENITO, S., M. SEIJO-VILA, M. CARO-VILLALOBOS, I. TUNDIDOR, C. ANDRADAS, E. GARCÍA-TABOADA, J. WADE, S. SMITH, M. GUZMÁN, E. PÉREZ-GÓMEZ, M. GORDON, C. SÁNCHEZ (2018): Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer, *Biochemical Pharmacology*, Volume 157, 285-293.
2. BOŽINA, T., J. SERTIĆ, I. ŠIMIĆ, B. JELAKOVIĆ, J. LOVRIĆ, Ž. REINER(2013): Varijabilnost PPARgama je važan čimbenik u razvoju metaboličkog sindroma, *Liječnički vjesnik : glasilo Hrvatskog liječničkog zbora*, Supplement, 9. hrvatski kongres o aterosklerozi s međunarodnim sudjelovanjem, poster, 9-11 svibanj, Rovinj, Hrvatska.
3. BRUTLAG, A., H. HOMMERDING (2018): Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats, *The Veterinary clinics of North America, Small animal practice*, 48(6), 1087–1102.
4. CERINO, P., C. BUONERBA, G. CANNAZZA, J. D'AURIA, E. OTTONI, A. FULGIONE, A. DI STASIO, B. PIERRI, A. GALLO (2021): A Review of Hemp as Food and Nutritional Supplement, *Cannabis Cannabinoid Research*, 6(1), 19-27.
5. COLTHERD, J. C., R. BEDNALL , A.M. BAKKE, Z. ELLERBY, C. NEWMAN, P. WATSON, D.W. LOGAN, L.J. HOLCOMBE(2024): Healthy cats tolerate long-term daily feeding of Cannabidiol, *Frontiers in Veterinary Science*, 10:1324622.
6. CORSATO ALVARENGA, I., K.S. PANICKAR, H. HESS, S. MCGRATH (2023): Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. *Annual review of animal biosciences*, 11, 227–246.
7. DEABOLD, K. A., W.S. SCHWARK, L. WOLF, J.J. WAKSHLAG (2019): Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats, *Animals : an open access journal from MDPI*, 9(10), 832.

8. DE BRIYNE, N., D. HOLMES, I. SANDLER, E. STILES, D. SZYMANSKI, S. MOODY, S. NEUMANN, A. ANADÓN(2021): Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol-What Do Veterinarians Need to Know?, *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(3), 892.
9. DELLA ROCCA, G., A. DI SALVO (2020): Hemp in Veterinary Medicine: From Feed to Drug, *Frontiers in Veterinary Science* 7, Article 387.
10. FARINON, B., R. MOLINARI, L. COSTANTINI, N. MERENDINO (2020): The seed of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition, *Nutrients*, 12(7):1935.
11. FORDJOUR, E., C.F. MANFUL, A.A. SEY, R. JAVED, T.H. PHAM, R. THOMAS, M. CHEEMA (2023): Cannabis: a multifaceted plant with endless potentials, *Frontiers in pharmacology*, 14:1200269.
12. HAZZAH, T., C.M. ANDRÉ, G. RICHTER, S. MCGRATH,(2020): Cannabis in Veterinary Medicine: A Critical Review, *AHVMA Journal*, Volume 61, 17-37.
13. LANZONI, D., E. SKRIVANOVA, L. PINOTTI, R. REBUCCI, A. BALDI, C. GIROMINI (2024): Review: Nutritional aspects of hemp-based products and their effects on health and performance of monogastric animals, *animal*, Volume 18, Issue 2: 101058.
14. MIRANDA-CORTÉS, A., D. MOTA-ROJAS, N. CROSIGNANI-OUTEDA, A. CASAS-ALVARADO, J. MARTÍNEZ-BURNES, A.OLMOS-HERNÁNDEZ, P. MORA-MEDINA, A. VERDUZCO-MENDOZA, I. HERNÁNDEZ-ÁVALOS (2023): The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals. *Frontiers in Veterinary Science*, 9:1050884.

15. POTSCHKA, H., S. F.M. BHATTI, A. TIPOLD, S. MCGRATH (2022): Cannabidiol in canine epilepsy, *The Veterinary Journal*, Volume 290:105913.

16. SOPHIE, B., S. YOUNG , A.M. BAKKE, L. HOLCOMBE , D. WALLER , A. HUNT , K.PINFOLD , P. WATSON , D.W. LOGAN (2022): Long-term daily feeding of cannabidiol is well-tolerated by healthy dogs, *Frontiers in Veterinary Science* 9:977457.

17. YU, C.H.J., H.P. VASANTHA RUPASINGHE (2021): Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation, *Research in Veterinary Science*, Volume 140, 38-46.

10. SAŽETAK

Primjena industrijske konoplje u hranidbi kućnih ljubimaca

Diana Škarek

Industrijska konoplja je biljka koja sadrži više od 100 podtipova fitokanabinoida. Kanabidiol (CBD) je najzastupljeniji kanabinoid u konoplji. On nema psihoaktivno djelovanje na organizam, a ima širok raspon farmakološkog djelovanja na životinjski organizam. Osim farmakološkog djelovanja, konoplja je zanimljiva i zbog visoke nutritivne vrijednosti. Cilj ovog diplomskog rada bilo je pokušati obraditi sve mogućnosti korištenja industrijske konoplje u hranidbi kućnih ljubimaca te njezinih utjecaja na životinjski organizam. Konoplja se kao jedna od najstarijih kultiviranih biljaka koristi već dugo vremena. Ipak njena primjena u biomedicinskom području se tek relativno nedavno popularizirala zbog svih njenih poznatih, ali i nekih novootkrivenih pozitivnih svojstava. Kad je prehrana životinja u pitanju, u prvi plan pri korištenju industrijske konoplje stavlja se ulje koje se dobiva iz sjemenki konoplje. Sjemenke konoplje bogate su esencijalnim masnim kiselinama kao što su omega-3 i omega-6 masne kiseline, ali i esencijalnim aminokiselinama od kojih su najzastupljenije metionin, cistein, arginin te glutaminska kiselina. Takva spoznaja otvara nam mogućnost primjene industrijske konoplje kao zamjene animalnim bjelančevinama koje smo do sad najčešće koristili u hranidbi kućnih ljubimaca. Korištenje animalnih bjelančevina se već neko vrijeme ne smatra dugoročno održivim pa se javlja potreba za nekim novim, alternativnim oblicima koje bismo implementirali u svakodnevnu prehranu kućnih ljubimaca.

Ključne riječi: industrijska konoplja, CBD, kućni ljubimci, zamjena za animalne bjelančevine

11. SUMMARY

Use of industrial hemp in pet nutrition

Diana Škarek

Industrial hemp is a plant that contains more than 100 subtypes of phytocannabinoids. Cannabidiol (CBD) is the most common cannabinoid in hemp. It has no psychoactive effect on the organism and has a wide range of pharmacological effects on the animal organism. In addition to its pharmacological effects, hemp is also interesting because of its high nutritional value. The goal of this thesis was to try to process all the possibilities of using industrial hemp in pet nutrition and its effects on animal organisms. As one of the oldest cultivated plants, hemp has been used for a long time. However, its application in the biomedical field has only recently become popular because of all its known, but also some newly discovered positive characteristics. When it comes to animal nutrition, the oil derived from hemp seeds is the most popular way of using hemp. Hemp seeds are rich in essential fatty acids such as omega-3 and omega-6 fatty acids, but also essential amino acids, such as methionine, cysteine, arginine, and glutamic acid. This finding opens up the possibility of using industrial hemp as a protein substitute in pet nutrition, where we mainly use animal proteins. The use of animal proteins has not been considered sustainable for quite some time, so there is a need for some new, alternative forms that we would implement in the daily diet of pets.

Keywords: industrial hemp, CBD, pets, animal protein replacement

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 28.10.1998. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Augusta Šenoje u Zagrebu, nakon čega upisujem X. Gimnaziju „Ivan Supek“. Upisala sam se na Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2017./2018.