

УДК 612.821.6+612.822.3

## КАННАБИНОИДЫ, ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: ВРАГИ ИЛИ ДРУЗЬЯ?

© 2021 г. В. Ф. Кичигина\*

ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

\*e-mail: vkitchigina@gmail.com

Поступила в редакцию 21.07.2020 г.

После доработки 17.09.2020 г.

Принята к публикации 05.10.2020 г.

Каннабиноиды — это природные соединения, обнаруженные в конопле (*Cannabis sativa*). Научный интерес к каннабиноидам возник после обнаружения в конопле основного психоактивного компонента,  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола. Впоследствии в мозге были выявлены рецепторы, на которые он воздействует, а также лиганды этих рецепторов, эндогенные каннабиноиды (ЭК), образующие вместе с ферментами их синтеза, транспорта и деградации эндоканнабиноидную систему (ЭКС).

Интерес к ЭК в последние годы неуклонно возрастает, особенно после обнаружения их важной роли в когнитивных функциях. Они являются регуляторами синаптической передачи в мозге, опосредуют многочисленные формы пластичности и контролируют нейронный энергетический метаболизм. ЭК оказывают свое влияние посредством ряда механизмов и взаимодействий с нейромедиаторами, нейротрофическими факторами и нейропептидами. Основными функциями ЭК в мозге являются ретроградная синаптическая сигнализация и нейромодуляция, благодаря которым осуществляется поддержание клеточного гомеостаза.

Информация о влиянии каннабиноидных препаратов на когнитивные функции весьма противоречива. Причины противоречий могут заключаться в том, что строгих научных данных клинических и социологических исследований пока недостаточно, а в экспериментах на животных разные авторы используют различные методы и подходы для воздействий на ЭКС. Так, эффекты могут различаться в зависимости от применяемых веществ, их дозы и способа введения, а также от выбранных для тестирования задач и экспериментальных условий.

Существует обширная литература, указывающая на защитный эффект активации ЭКС при нейродегенеративных заболеваниях у человека и на моделях когнитивного дефицита у животных. В настоящем обзоре рассматриваются данные, свидетельствующие о влиянии каннабиноидных препаратов и активации ЭК-системы на когнитивные функции в нормальном мозге и при нейродегенеративных заболеваниях, болезни Альцгеймера и височной эпилепсии. Обсуждаются также возможные причины противоречий в имеющихся данных.

**Ключевые слова:** эндоканнабиноиды, ретроградная трансмиссия, когнитивные функции, обучение, память, консолидация, нейромедиаторы, болезнь Альцгеймера, височная эпилепсия, протекция

**DOI:** 10.31857/S0044467721010068

Сокращения:

AEA	N-арахидонилэтаноламид, анандамид (эндогенный лиганд СВР)
A $\beta$	бета-амилоидные пептиды
2-AG	2-арахидонилглицерол (эндогенный лиганд СВР)
CBR	каннабиноидные рецепторы

CB1P	тип 1 каннабиноидных рецепторов
CB2P	тип 2 каннабиноидных рецепторов
ДП	долговременная потенция
DAGL- $\alpha$ , DAGL- $\beta$	диацилглицерол-липазы, ферменты для синтеза 2-АГ
FAAH	гидролаза амидов жирных кислот, фермент деградации АЕА
GPR55, GPR18	рецепторы, сопряженные с G-белками
iNOS	индуцибельная NO-синтаза
КБД	каннабидиол (частичный агонист СВР)
MAGL	моноацилглицерол-липаза, фермент деградации 2-АГ
mTOR	мишень рапамицина у млекопитающих
OEA	N-олеоэтаноламин (эндогенный аналог АЕА)
PEA	пальмитоилэтаноламид (эндогенный аналог АЕА)
PI3K/АКТ	внутриклеточный сигнальный путь, регулирующий метаболизм, рост, пролиферацию, выживание клеток, транскрипцию и синтез белков
PPAR	рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, группа рецепторов клеточного ядра, функционирующих в качестве фактора транскрипции
ТГК	$\Delta$ 9-тетрагидроканнабинол (частичный агонист СВР)
TRPV1, TRPV2, PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , GPR55, GPR18	рецепторы, входящие в эндоканнабиноидом
TRPV	ваниллоидные рецепторы, неспецифические катионные каналы
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
фМРТ	функциональная магнитно-резонансная томография
ЭКС	эндоканнабиноидная система
WIN-2	синтетический агонист CB1/CB2 рецепторов WIN 55,212-2

Конопля (*Cannabis sativa*) используется человеком уже более 4000 лет; упоминания о ее медицинском применении при многих заболеваниях найдены в многочисленных древних культурах (Alexander, 2016). В 60-х годах XX века был химически охарактеризован основной психоактивный компонент этого растения —  $\Delta$ 9-тетрагидроканнабинол (ТГК) (Gaoni, Mechoulam, 1964); немногим раньше был идентифицирован другой компонент конопли, каннабидиол (КБД) (Mechoulam et al., 1963), не оказывающий выраженного психоактивного действия. В начале 1990-х годов были клонированы два типа каннабиноидных рецепторов, CB1 и CB2 (Matsuda et al., 1990), через которые ТГК оказывает свое действие на мозг. Впоследствии были выявлены лиганды этих рецепторов, эндогенные каннабиноиды (ЭК), производные арахидоновой кислоты — N-арахидонилэтаноламид (АЕА или анандамид) и 2-арахидонилглицерол (2-АГ), а также ферменты для их синтеза,

транспорта и деградации (Devane et al., 1992). Каннабиноидные рецепторы (СВР), ЭК и ферменты, регулирующие их синтез и деградацию, образуют эндоканнабиноидную систему (ЭКС) (Piomelli, 2003).

СВ-рецепторы первого типа (СВ1Р) в мозге млекопитающих являются наиболее широко распространенными рецепторами, сопряженными с G-белками. Значительные концентрации СВ1Р у человека обнаружены в гиппокампе, неокортексе, дорзальном стриатуме, миндалине, мозжечке и черной субстанции (Bloomfield et al., 2019). Сходное распределение СВ1Р описано у животных (Tsou et al., 1998a). Что касается СВ2-рецепторов, первоначально предполагалось, что они преимущественно экспрессируются в иммунных тканях и клетках (Galiegue et al., 1995), где опосредуют иммуносупрессивный эффект; позже было показано, что СВ2Р присутствуют в нейронах ствола мозга (van Sickle et al., 2005), а также в глиальных клетках (астро-

цитах и микроглии) (Navarro et al., 2016). Обычно уровень экспрессии СВ2Р в ЦНС значительно ниже, чем в клетках иммунной системы, однако при нейродегенеративных заболеваниях и инсультах, связанных с нарушениями гематоэнцефалического барьера, количество СВ2Р в мозге резко возрастает (Centonze et al., 2007).

Кроме ЭК, некоторые другие эндогенные биомолекулы взаимодействуют с СВР, включая N-арахидонилдопамин, вирамидам, ноладин, пальмитоилэтаноламид (PEA), N-арахидоноилдопамин (NADA), N-арахидонилглицин (NAGly), олеамид и олеоилэтаноламин (OEA) (Pertwee et al., 2015). ЭК могут активировать также ваниллоидные TRPV1- и TRPV2- рецепторы, — неспецифические катионные каналы (De Petrocellis et al., 2017). Важно, что АЕА в высоких микромолярных концентрациях может влиять также на  $Ca^{2+}$  каналы L-типа, вызывая не связанные напрямую с СВР эффекты *in vivo* (Di Marso et al., 2018). По-видимому, ЭК могут воздействовать и на другие мишени: не каннабиноидные рецепторы, сопряженные с G-белком (GPR55), ионные каналы (серотонинергические, никотиновые ацетилхолиновые рецепторы), ядерные рецепторы (Busquets Garcia et al., 2016).

ЭК участвуют в осуществлении многих регуляторных функций простых и сложных нервных систем (Wilson, Nicoll, 2002; Freund et al., 2003; Piomelli, 2003; Лемак, Балабан, 2010; Cristino et al., 2020): они задействованы в регуляции в первую очередь гомеостаза клеток, тканей, органов и организма, в частности, за счет регуляции нейротрансмиссии и контроля нейронного энергетического метаболизма; ЭК регулируют также развитие мозга и синаптическую пластичность. Участвуя в пластических процессах, лежащих в основе когнитивной деятельности, ЭК регулируют как кратковременную пластичность (вызванные деполяризацией подавление возбуждения (DSE) и торможения (DSI)) (Wilson, Nicoll, 2001), так и долговременные пластические процессы (долговременную синаптическую потенциацию (ДП) и долговременную синаптическую депрессию (ДД)) (Kano et al., 2009). В зависимости от активности нейронов, ЭК синтезируются и высвобождаются из постсинаптических клеток и, воздействуя на СВР, расположенные на терминалах аксонов тех же или близлежащих нейронов (Piomelli, 2003), снижают выброс различных

медиаторов (Wilson, Nicoll, 2002; Freund et al., 2003). Накоплены сведения, показывающие, что активация СВ1Р может снижать высвобождение ГАМК, глутамата, ацетилхолина, норадреналина, серотонина и холинестерина в гиппокампе, неокортексе, базальных ганглиях и мозжечке (Freund et al., 2003). Подавление выделения глутамата и ГАМК частично обеспечивает психоактивные эффекты каннабиноидов.

СВ1-рецепторы, экспрессируемые на астроцитах (Ramirez et al., 2005), играют решающую роль в глиально-нейрональных взаимодействиях, влияя на синаптическую передачу (Navarrete, Araque, 2010; Robin et al., 2018). Таким образом, ЭКС является вездесущим регулятором синаптической передачи в мозге, опосредующим многочисленные формы пластичности (Kano et al., 2009). Кроме этого, ЭК контролируют энергетический метаболизм нейронов, в частности, благодаря локализации СВ1Р на митохондриях (Bénard et al., 2012).

Необходимо подчеркнуть, что ЭК не хранятся в везикулах, а синтезируются и выделяются из постсинаптических нейронов “по требованию”, в ответ на различные сигналы, и после оказания своего действия очень быстро удаляются (Marsicano et al., 2003). Отправной точкой для их синтеза может быть сильная деполяризация клетки, вызывающая проникновение  $Ca^{2+}$  и значительное увеличение его внутриклеточной концентрации, а также активация фосфолипазы С через связанные с G-белком метаболитные рецепторы на нейронах (Freund et al., 2003). ЭК следует отличать от экзогенных каннабиноидов; к ним относятся уже упомянутые фитоканнабиноиды (ТГК и КБД) и синтетические каннабиноиды или агонисты СВР, например, JWH-133 и WIN55,212-2. Результаты исследований последних десятилетий показали, что эффекты экзоканнабиноидов опосредуются их действием на ЭК-систему (ЭКС).

В последние годы ЭКС рассматривают более широко, как *эндоканнабиноиды*, включающий медиаторы, биохимически связанные с ЭК, их рецепторами и метаболическими системами. Так, фермент FAAH может гидролизировать не только АЕА, но и другие эндогенные субстраты, действующие на иные рецепторы (включая рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR $\alpha$ ), неканнабиноидные рецепторы, сопряженные с

G-белками (орфанные GPR119, GPR55) и TRPV1) (Di Marzo, 2018). Другой фермент, MAGL (гидролизующий 2-АГ) также может иметь в качестве субстратов отличные от 2-АГ 2-ацилглицеролы и другие моноацилглицеролы (Blankman et al., 2007), которые также действуют на рецепторы, отличные от CB1 и CB2, в том числе TRPV1 и GPR119 (Hansen et al., 2012). Кроме того, было обнаружено, что каннабиноиды активируют сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR в иммунных и неиммунных клетках (Giacoppo et al., 2017). Активация CB1P может модулировать различные клеточные сигнальные пути. В первую очередь, это ингибирование аденилатциклазного пути, ведущее к снижению уровня внутриклеточного цАМФ и ингибированию активности протеинкиназы А. Кроме этого, могут стимулироваться митоген-активируемые протеинкиназные пути (ERK, JNK и p38) (Puighermanal et al., 2009).

Литературные данные о влиянии каннабиноидных препаратов на когнитивные функции, осуществляемом главным образом посредством активации ЭК-системы через СВР (Mechoulam et al., 1963; Mechoulam, 1970; но см. Di Marzo et al., 2018), весьма противоречивы. В настоящем обзоре была предпринята попытка обобщить основную имеющуюся информацию (опубликованную за последние 30 лет) о роли (эндо)каннабиноидов в познавательных функциях нормального мозга и при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера (БА) и височная эпилепсия (ВЭ).

## 1. ВЛИЯНИЕ КАННАБИНОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОГО МОЗГА

Конопля содержит более 500 идентифицированных соединений, включая каннабиноиды, терпеноиды, флавоноиды и алкалоиды (Pellati et al., 2018); количество каннабиноидов насчитывает более 70 наименований (Elsohly, Slade, 2005). Анализ использования каннабиса (или марихуаны, получаемой из конопли) показывает, что его употребляет около 4% населения мира, а каждый десятый пользователь переходит к ежедневному его приему (Kroon et al., 2019). Из всех найденных в конопле каннабиноидов наиболее полно исследован ТГК; он обладает сильной аффинностью по отношению к СВ1- и СВ2-ре-

цепторам (Di Marzo et al., 2015) и, как следствие, может напрямую влиять на мозг (Varvel et al., 2005). Интенсивно изучаются также влияния КБД на когнитивные функции мозга. Обладая низкой связываемостью с СВР (Izzo et al., 2009) и слабым психотропным действием (Niesink, van Laar, 2013), КБД, по-видимому, имеет также другие молекулярные мишени в мозге; в частности, посредством активации неканнабиноидных рецепторов на глиальных клетках КБД может регулировать нейроглиальные взаимодействия (Garcia-Arencibia et al., 2007).

### 1.1. Воздействия каннабиноидов на познавательную деятельность человека

**1.1.1. Влияние однократного употребления каннабиноидов (“острые” эффекты). Память при вербальном обучении. Эпизодическая память.** Влияния каннабиноидов на память оцениваются с помощью задач, где испытуемым, после повторного показа списков слов (или цифр), необходимо немедленно или с определенной задержкой вспомнить их, а также отличить первоначально предъявленные слова (цифры) от вновь показанных (тест на распознавание). Обнаружено, что пероральный прием ТГК, независимо от дозы, на небольшие временные интервалы нарушал запоминание предъявляемых списков (Tinklenberg et al., 1970). В это же время в исследовании (Abel, 1971) были обнаружены важные факты, показавшие, что если информация предъявлялась до употребления ТГК, то ее отсроченное вспоминание и распознавание не изменялись по сравнению с плацебо; если же она предъявлялась после использования препарата, то выявлялось дозозависимое нарушение немедленного и особенно отсроченного вспоминания. Таким образом, в последнем случае ТГК нарушал кодирование информации, но не ее извлечение из памяти. Изучение эпизодической памяти у добровольцев, воздерживавшихся от приема марихуаны 3 нед, показало, что оральный прием ТГК ухудшает ее; при этом рабочая память оставалась сохранной. Эффект был отчетливым через 2 ч после приема препарата, когда его концентрация в плазме крови была максимальной, и исчезал через 24 или 48 ч. При приеме более высоких доз ТГК запоминание становилось невозможным (Curran et al., 2002).

Илан и соавт. (Plan et al., 2004) изучали эффекты курения марихуаны (1–5 сигарет в месяц) на эпизодическую память (распознавание слов) и рабочую память (решение пространственных задач). Выполнение простых и сложных задач производилось до и после курения; в это время у испытуемых регистрировали ЭЭГ и вызванные потенциалы при действии раздражителей, анализируя их компоненты P300, N100 и N400. Обнаружено, что после употребления ТГК снижалась точность исполнения сложных задач и уменьшались вызванные потенциалы; в то же время простые задачи решались успешно. ТГК также ослаблял тета-ритм при выполнении всех тестов (Plan et al., 2004). Принято считать, что мощность тета-ритма, связанного с обоими видами памяти (Buzsáki, 2002; 2006), а также амплитуда N100 и P300, отражают процессы кодирования информации у человека (Fonken et al., 2019). Исходя из этого можно полагать, что ТГК нарушает процесс кодирования. Таким образом, исследование Илан и соавт. (Plan et al., 2004) подтверждает более раннюю работу (Abel, 1971). В ранних работах также было выявлено, что ТГК вызывает “временную дезинтеграцию”, или “временной распад”, что проявлялось в трудности координировать и последовательно индексировать во времени свои воспоминания (Weil, Zinberg, 1969); это, как считали авторы, было вызвано нарушением *восприятия времени* и было связано с дефицитом оперативной памяти.

В 2006 г. Ranganathan и D’Souza, проделав анализ предшествующих работ по исследованию влияния однократного употребления каннабиса или ТГК на когнитивные способности человека, сделали вывод о противоречивости данных в этом отношении. Причинами противоречий, как предполагалось, являлись различные методологии, включая различие тестов, разные способы введения и дозы веществ, выборку испытуемых (часто небольшие размеры выборки), отсутствие достаточных контролей, последствия употребления других наркотических средств, толерантность или зависимость от марихуаны, а также возраст и пол испытуемых (Ranganathan, D’Souza, 2006).

Более поздние работы не менее противоречивы. В нескольких исследованиях было показано, что у случайных и постоянных потребителей каннабиса, а также у ранее не

употреблявших его людей ТГК дозозависимо нарушал эпизодическую и рабочую память, в том числе немедленное и отсроченное вербальное воспоминание (D’Souza et al., 2008), а также ассоциативное обучение и память (Ballard et al., 2012). В других работах не было выявлено влияния однократного приема ТГК на вербальную эпизодическую память (Hart et al., 2010; Sugarman et al., 2011). Не найдено влияния ТГК и на задержанное воспроизведение информации, запоминаемой с помощью дополнительных “ключей” (D’Souza et al., 2008).

*Внимание и поисковая память; психомоторные функции.* В нескольких работах отмечено нарушение внимания после введения малой и большой дозы ТГК (D’Souza et al., 2008; Ramaekers et al., 2011). Однако другие авторы показали отсутствие влияния ТГК на внимание (Sugarman et al., 2011). В исследовании (Hart et al., 2010) показано, что однократный прием ТГК ухудшает выполнение задачи на распознавание, что позволяет предполагать негативное воздействие каннабиса на поисковую память.

Недавние работы показали, что однократное употребление каннабиса, ТГК и JWH-018 (синтетический каннабиноид, СВ1Р-агонист) могут негативно влиять на когнитивные и психомоторные функции, в частности, они замедляли время реакции, нарушали внимание и память, вызывали спутанность сознания и деперсонализацию (Theunissen et al., 2019). Во многих работах, в частности, с использованием фМРТ, указывалось на различия эффектов ТГК на разных пользователей в зависимости от количества препарата (Harding et al., 2012), индивидуальных особенностей (Atakan et al., 2013) и применяемых тестов (Yanes, et al., 2018). Тем не менее проведенный Борганом в 2019 г. мета-анализ данных о влиянии ТГК на пространственную и непространственную память показал, что однократное использование ТГК в малых дозах (1.5–5 мг/кг) вызывает ухудшение непространственной памяти, а в высоких дозах (не ниже 67 мг/кг) вызывает также нарушение пространственной памяти (Borgan et al., 2019).

Другой основной фитоканнабиноид, КБД, может оказывать противоположное, по сравнению с ТГК, влияние на СВ1- и СВ2-рецепторы (Bhattacharyya et al., 2010), на нейрофункциональные корреляты когнитивных и

эмоциональных процессов у человека, демонстрировать нейропротективные свойства, а также снимать негативное влияние ТГК (Mechoulam et al., 2007; Fusar-Poli et al., 2009; Bhattacharyya et al., 2010). Так, обнаружено, что люди, принимающие каннабис с низким содержанием КБД, после приема наркотика хуже исполняли задачи на немедленное и отсроченное вспоминание в тесте на эпизодическую память, чем субъекты, принимающие наркотик с высоким содержанием КБД (Morgan et al., 2010). Кроме того, лица, употребляющие каннабис как ежедневно, так и нерегулярно, и у которых выявлялся КБД (его содержание определялось по анализу волос), имели лучшие результаты в тесте на распознавание по сравнению с теми, у кого КБД не обнаруживался (Morgan et al., 2012). Разнонаправленные эффекты ТГК и КБД на нервные сети, возможно, объясняют противоречия в результатах о действии каннабиса.

**1.1.2. Влияния многократного (хронического) употребления каннабиноидов.** Хронические эффекты каннабиса исследуют, как правило, в период от 8 ч до нескольких недель и более с момента его последнего употребления. Литературные факты в этом аспекте также довольно противоречивы. Тестирование лиц в возрасте до 65 лет показало, что при приеме марихуаны у них мог наблюдаться когнитивный дефицит, тесно связанный, однако, только с возрастом и образованием, а не с самим ее употреблением (Lyketsos et al., 1999). В обзоре ранних работ по исследованию эффектов длительного приема каннабиса (Kalant, 2004) указывалось, что еще не накопилось данных, указывающих, что хроническое, даже интенсивное, употребление марихуаны вызывает длительный когнитивный дефицит у взрослых, хотя при острой интоксикации каннабисом нарушения легко обнаруживаются.

*Вербальная эпизодическая память.* Употребляющие каннабис подростки, считающиеся самой уязвимой популяцией, при воздержании от 12 ч до 21 дня перед тестированием, показали ухудшение немедленного (Harvey et al., 2007; Hanson et al., 2010; Solowij et al., 2011) и отложенного вспоминания (Harvey et al., 2007; Solowij et al., 2011), а также распознавания (Solowij et al., 2011). Степень ухудшения ассоциировалась с продолжительностью, количеством, частотой и возрастом начала употребления каннабиса (Solowij et al.,

2011); у “тяжелых” пользователей было также слабее выражено восстановление этих функций после воздержания (Hooper et al., 2014). Однако в другой работе не было обнаружено разницы в результатах теста на распознавание у регулярных и нерегулярных потребителей марихуаны (Harvey et al., 2007). Более того, при тестировании вербальной памяти у регулярных потребителей-подростков и молодых взрослых (16–25 лет) обнаружено, что при воздержании в течение 1–3 нед и в целом память у них лучше, чем у здоровых добровольцев; у них также улучшалась память в течение первой недели воздержания по сравнению с исходным уровнем. При этом влияния на внимание не обнаружено: оно возрастало одинаково по мере накопления опыта независимо от употребления марихуаны (Schuster et al., 2018). В исследовании, где применяли компьютеризированную нейрокогнитивную батарею тестов (Scott et al., 2017) у “легких” потребителей каннабиса (прием 1–2 раза в неделю или меньше), у подростков с 14 до 17 лет не было выявлено его влияния на память и другие когнитивные способности. Безотносительно к возрасту, среди “легких” пользователей обнаруживалось даже улучшение исполнительных функций и памяти на лица по сравнению с неупотребляющими каннабис людьми (Scott et al., 2017).

Взрослые потребители каннабиса при длительном воздержании демонстрировали ухудшение вспоминания (Wadsworth et al., 2006; Gonzalez et al., 2013), но сохраняли неизменной способность к распознаванию (Wadsworth et al., 2006). Другие авторы показали, что у потребителей каннабиса сохраняется как немедленное (Chang et al., 2006; Wadsworth et al., 2006), так и отложенное вспоминание (Chang et al., 2006).

Длительное (в течение 8 лет) изучение вербальной эпизодической памяти у молодых людей, до этого бывших потребителей, или у активно употребляющих каннабис, выявило, что у *бывших* потребителей за этот период (8 лет) улучшились показатели немедленного и отсроченного вспоминания, в то время как у легких и тяжелых *активных* пользователей они ухудшились (Tait et al., 2011). В более поздней работе было показано, что у молодых “тяжелых” активных потребителей каннабиса наблюдается ухудшение эпизодической памяти и функции принятия решений, но не тормозного контроля (Crane et al., 2013).

В недавнем исследовании (Laspada et al., 2019) изучали влияние употребления марихуаны и частоты ее приема на вербальное обучение и память в выборке молодых людей 21 года. Для оценки обучения и памяти использовали международный тест CogState. Испытуемые, принимающие марихуану в течение последнего года или предыдущих 30 дней, обнаружили значительное ухудшение при отложенном (но не немедленном) воспоминании. У активных пользователей также обнаружены отклонения при отложенном воспоминании и, кроме того, сниженная точность словесного обучения и памяти.

*Внимание.* В этом аспекте результаты исследований не менее разноречивы. По данным некоторых авторов, внимание заметно нарушалось у потребителей марихуаны подросткового возраста после 21 дня воздержания (Jacobsen et al., 2004; Medina et al., 2007; Hanson et al., 2010), а степень нарушения зависела от количества употребляемого наркотика в предшествующий период (Medina et al., 2007). В противоположность этому, другие авторы показали, что селективное и разделенное внимание оставалось интактным у подростков после 45 дней воздержания (Jacobsen et al., 2004). Взрослые потребители марихуаны, воздерживающиеся от нескольких часов до недели, продемонстрировали нарушения внимания и концентрации (Wadsworth et al., 2006; Hermann et al., 2007); однако в других исследованиях сообщалось об отсутствии таких нарушений (Chang et al., 2006; Grant et al., 2011).

*Рабочая память.* Во время выполнения сложной задачи, требующей активных манипуляций с предметами, подростки, ранее регулярно употребляющие каннабис и воздерживающиеся от его приема 3 и 13 дней, показали ухудшение памяти по сравнению с контролем (Hanson et al., 2010); однако при воздержании 8 дней и исполнении более простой задачи на сопоставление этого не наблюдалось (Jager et al., 2010). В специальной работе было показано, что нарушения в рабочей памяти выявляются среди подростков только в случае увеличения когнитивной нагрузки (Jacobsen et al., 2007). С другой стороны, степень дефицита рабочей памяти у подростков может быть связана с количеством употребляемого каннабиса (Harvey et al., 2007; Scott et al., 2017). После более длительного воздержания (28 дней) у подростков мог

обнаруживаться дефицит рабочей памяти (Jacobsen et al., 2004, 2007), но в других работах этого не выявлено (Hanson et al., 2010; Schweinsburg et al., 2010). У взрослых пользователей в этом случае рабочая память остается сохранной (Chang et al., 2006; Fisk, Montgomery, 2008; Grant et al., 2011). В исследовании, проводимом в течение 8 лет, рабочая память оставалась сохранной у взрослых недавно воздерживающихся потребителей и бывших пользователей (Tait et al., 2011), однако в другой работе обнаруживается отрицательная корреляция между частотой употребления каннабиса и рабочей памятью у воздерживающихся потребителей марихуаны (Wadsworth et al., 2006).

Не менее противоречивы результаты исследований влияний каннабиса на *абстрактное/логическое мышление и когнитивную гибкость*. При сравнении с контролем, ухудшение когнитивной гибкости отмечается у воздерживавшихся в течение 8 ч подростков, употребляющих каннабис (Lane et al., 2007), однако в другой работе в подобных условиях она оставалась интактной (Harvey et al., 2007); сохранная когнитивная гибкость наблюдалась у подростков и после 23 дней воздержания (Medina et al., 2007). Воздерживающиеся от употребления марихуаны взрослые потребители продемонстрировали нарушения когнитивной гибкости (Fontes et al., 2011; Grant et al., 2011), а также ухудшение планирования и логических рассуждений при как минимум 5-дневном воздержании (Montgomery et al., 2012). Кроме того, по сравнению с контролем, у принимающих наркотик в течение всей жизни потребителей при 15-дневном воздержании отмечается ухудшение логического мышления (Fernandez-Serrano et al., 2010).

*Ассоциативное обучение.* При воздержании от 12 до 24 ч у потребителей каннабиса не было нарушений ассоциативного обучения (Harvey et al., 2007; Jager et al., 2010). После длительных периодов воздержания (28 дней), у подростков наблюдался дефицит “исторической” (семантической) памяти (Medina et al., 2007), но была неповрежденной зрительно-пространственная память (Medina et al., 2007; Schweinsburg et al., 2010). Дефицит этого вида памяти обнаружен у воздерживающихся некоторое время взрослых потребителей каннабиса (Hermann et al., 2007; McHale, Hunt, 2008), но в других работах наблюдались ин-

тактное ассоциативное обучение и семантическая память (Chang et al., 2006; Wadsworth et al., 2006; Fisk, Montgomery, 2008).

Интересно, что при использовании фМРТ было обнаружено, что нерегулярное употребление синтетического аналога каннабиса, бидробинола (Bedrobinol, 13.5% ТГК), вызвало значительные функциональные и нейрометаболические изменения в стриатуме, которые отсутствовали у хронических потребителей (Mason et al., 2019). Предполагается, что это может объясняться нормализацией доступности СВ1Р, что показали исследования с применением ПЭТ (Hirvonen et al., 2012; D'Souza et al., 2016). Однако в недавнем мета-анализе исследований хронического влияния каннабиса на когнитивные функции у подростков и молодых взрослых (до 26 лет) было сделано заключение, что при частом или интенсивном его употреблении все же обнаруживается хотя и небольшое, но статистически значимое снижение познавательных способностей по сравнению с употребляющими наркотик людьми; при этом не было выявлено зависимости от возраста пользователей или периода приема каннабиса (Scott et al., 2018). Таблица 1 демонстрирует степень убедительности данных о влиянии каннабиноидов на когнитивные функции у потребителей каннабиса/ТГК в *максимальных дозах*.

В отдельных экспериментах применялись иные подходы в изучении влияний каннабиноидов на когнитивные функции у человека, такие как исследования корреляции между уровнем ЭК и познавательными способностями. Так, в работе (Fagundo et al., 2013) у здоровых людей была обнаружена положительная корреляция между концентрациями АЕА в плазме крови и когнитивной гибкостью/эффективностью принятия решений. Поскольку указанные познавательные способности зависят от префронтальной коры, полученные данные свидетельствуют о важном значении ЭК в этой структуре для регуляции когнитивной деятельности (Fagundo et al., 2013).

Влияния (эндо)каннабиноидов на познавательные функции, по-видимому, объясняются в основном модуляцией синаптического сигналинга в различных структурах мозга (Wilson, Nicoll, 2002; Freund et al., 2003), что ведет за собой изменения функционирования обширных нейронных сетей, а также вза-

имодействием с нейрохимическими процессами и модуляцией энергетического метаболизма нейронов в различных областях мозга (Bénard et al., 2012; Fagundo et al., 2013; Sagar, Gruber, 2019).

Таким образом, литература по влиянию каннабиса на когнитивные функции человека весьма противоречива. Одной из причин этого может быть большое количество присутствующих в конопле различных веществ. Хотя ТГК является основным психоактивным компонентом марихуаны, другие каннабиноиды могут изменять его фармакодинамику, не говоря уже об их собственном сложном фармакологическом профиле (Pacher et al., 2006); кроме того, сам ТГК оказывает на разных людей неодинаковое действие, что может объясняться различием интеллектуальных способностей и возрастом испытуемых, их историей употребления препарата и предшествующим опытом.

Учитывая неоднозначность фактов, полученных при изучении влияния каннабиноидов на когнитивные способности людей, для лучшего понимания поставленного вопроса необходимо рассмотреть результаты исследований на животных.

## *1.2. Влияния каннабиноидов на когнитивные функции у животных*

### **1.2.1. Исследование когнитивных функций при прямом воздействии на СВ-рецепторы.**

В ряде работ на грызунах было обнаружено, что ЭК-система модулирует специфические аспекты обучения и памяти. Так, Terranova и соавт. (Terranova et al., 1996) показали, что SR141716 (римонабант, антагонист СВ1Р) дозозависимо улучшал выполнение задачи на социальное распознавание у крыс, а также ослаблял дефицит, проявляемый у старых мышей и крыс при выполнении той же задачи. В соответствии с этими данными, Reibaud и соавт. (Reibaud et al., 1999) выявили у нокаутных по СВ1Р мышей (–/–) улучшение показателей памяти на распознавание объектов, по сравнению с СВ1 (+/+) мышами дикого типа; а именно – у мышей без СВ1Р память сохранялась в течение как минимум 48 ч, в то время как у мышей дикого типа – в течение 24 ч. Однако эффекты улучшения памяти при блокаде СВ1Р не наблюдались при выполнении животными задач, где было необходимо участие оперативной (или рабочей)

**Таблица 1.** Суммарные данные о влиянии каннабиса/ТГК на когнитивные функции человека при использовании препаратов *в максимальных дозах***Table 1.** Summary data on the effect of cannabis/THC on human cognitive functions when using drugs *in maximum doses*

Когнитивные функции	Острые эффекты	Хронические эффекты	Основные источники
Обучение и память	Достаточно фактов о нарушении (не) вербального обучения и эпизодической памяти, но не других типов памяти	Достаточно фактов о нарушении обучения и памяти у регулярных активных пользователей, но не после воздержания	Ranganathan, D'Souza, 2006; Schoeler, Bhattacharyya, 2013.
Внимание	Достаточно фактов о нарушении внимания	Достаточно фактов о нарушении избирательного и разделенного внимания у активных пользователей, но не после воздержания. Доказательства (частичного) восстановления	Crean et al., 2011; Crane et al., 2013; Broyd et al., 2017.
Рабочая память	Противоречивые данные о нарушении рабочей памяти	Противоречивые данные о долговременном нарушении рабочей памяти	Ranganathan, D'Souza, 2006; Schoeler, Bhattacharyya, 2013.
Эмоциональная память	Недостаточное количество доказательств ухудшения распознавания эмоций, особенно негативных	Ограниченные сведения о нарушении идентификации и распознавания эмоций и о снижении активности в областях мозга, богатых СВ1Р у пользователей, но не после воздержания	Fusar-Poli et al., 2009; Bossong et al., 2013; Hindocha et al., 2015; Bayrakçı et al., 2015; Gruber et al., 2017.
Принятие решений	Недостаточное количество доказательств нарушения принятия решений	Ограниченные и противоречивые сведения о нарушении принятия решений	Crean et al., 2011; Crane et al., 2013; Broyd et al., 2017.
Тормозный контроль	Достаточное количество доказательств о нарушении подавления текущих реакций в задаче "стоп-сигнал"; противоречивые сведения относительно исполнения других задач	Ограниченные и противоречивые сведения о нарушениях тормозного контроля	Crean et al., 2011; Crane et al., 2013; Broyd et al., 2017.
Интеллект	Отсутствуют доказательства в поддержку или опровержение эффектов	Недостаточные и ограниченные доказательства снижения интеллекта	Fried et al., 2002; Meier et al., 2012; Rogeberg et al., 2013; Mokrysz et al., 2016.

памяти (Mallet, Beninger, 1998; Hampson, Deadwyler, 2000). Более того, при тестировании влияния блокатора СВ1Р римонабанта было выявлено, что он затруднял выполнение гиппокамп-зависимой задачи на различение совпадения/несовпадения предъявляемого предмета с образцом, при этом тест (предмет) подавался с задержкой 1–30 сек после образца (Horton et al., 2019). При обучении крыс в водном лабиринте Морриса, т.е. в тесте на пространственную память, эффекты улучшения памяти при блокаде СВ1Р также не наблюдались (Varvel et al., 2005). Тем не менее системное введение ТГК, WIN-2 и CP55,940 (СВР-агонистов) ухудшало рабочую память у крыс, повышая число ошибок при выполнении задачи выбора отсеков в 8-лучевом лабиринте и замедляя этот выбор. Интересно, что в отличие от перечисленных препаратов, анандамид, а также КБД не оказывали видимого действия на рабочую память (Lichtman et al., 1995, 1996). Авторы попытались объяснить механизм влияния экзоканнабиноидов на память, для чего внутригиппокампально инъецировали CP55,940 (синтетический каннабиноид, имитирующий действие ТГК); это дозозависимо снижало точность выполнения задачи. Результаты позволили авторам предположить, что влияния ТГК, WIN-2 и CP55,940 на рабочую память осуществляются через СВР в гиппокампе. В более позднем исследовании при введении ТГК было обнаружено нарушение памяти в двух задачах – на рабочую и на долговременную (референтную) память. При этом выявилась существенно большая чувствительность рабочей памяти к действию ТГК. Обнаруженные нарушения снимались введением СВ1Р-антагониста SR141716A.

Длительное (в течение 30 дней с перерывами) введение СВР-агониста WIN-2 (1 мг/кг) приводило к ухудшению когнитивных показателей у мышей в задаче распознавания нового объекта (Mouro et al., 2018); при этом посредством функционального имиджинга с использованием 2-дезоксиглюкозы (ПЭТ) обнаружено также его влияние на метаболизм мозга и функциональную связь между гиппокампом и префронтальной корой, между таламусом и префронтальной корой и между гиппокампом и периринальной корой, т.е. между структурами, участвующими в процессах памяти. Введение AM251, антагониста СВ1Р, снимало нарушения при выпол-

нении мышами этой задачи (Mouro et al., 2017).

Примечательно, что так же, как и у человека, эффекты каннабиноидов на когнитивные характеристики у животных изменяются в зависимости от возраста, при этом более сильные негативные эффекты наблюдаются в пубертатной фазе по сравнению со взрослой (Verrico et al., 2014; Murphy et al., 2017). Интересно, что совместное введение ТГК с КБД (3 мг/кг) предотвращало как когнитивные, так и поведенческие нарушения, вызванные ТГК у мышей-“подростков” (Murphy et al., 2017). В отличие от результатов работ на животных в пубертатной фазе, в исследованиях пространственной и непространственной памяти на взрослых грызунах не выявлено значительного влияния хронического введения ТГК на эти виды памяти (Vorgan et al., 2019). Более того, недавно было обнаружено, что у взрослых крыс в тесте на распознавание объектов острое и хроническое введение ТГК (в дозе 1.5 мг/кг, i.p., но не 0.75 и 3.0 мг/кг) улучшало когнитивные показатели при параллельном возрастании экспрессии даблкортина (белка, ассоциированного с микротрубочками), мозгового ростового фактора BDNF, а также нейрогенез в гиппокампе (Suliman et al., 2018). Таким образом, данная работа показала параллельное возрастание когнитивных функций и маркеров пластических процессов в мозге под действием ТГК. Итак, в тестах на распознавание объектов и пространственную память авторами получены противоположные результаты относительно влияний СВР-агонистов на когнитивные показатели в зависимости от возраста животных и дозы вводимых препаратов.

Интересно, что у стареющих животных выявлено улучшение когнитивных характеристик при воздействии ТГК (Bilkei-Gorzo et al., 2017). Авторы показали, что низкая доза ТГК (3 мг/кг в день в течение 28 дней) реверсировала возрастное снижение когнитивных функций у мышей в возрасте 12 и 18 мес при выполнении задачи на пространственную память в водном лабиринте Морриса. Этот эффект сопровождался усилением экспрессии синаптических маркерных белков и увеличением плотности шипиков в гиппокампе. Наблюдалось также восстановление паттернов транскрипционных генов в этой структуре. Обнаружено, что профили экспрессии этих генов у мышей с введением ТГК в возрасте

12 мес напоминали профили без ТКГ у животных в возрасте 2 мес. Транскрипционные эффекты ТКГ критически зависели от СВ1Р на глутаматергических нейронах, поскольку их ингибирование блокировало позитивные эффекты ТКГ. Авторы делают оптимистический вывод, что восстановление СВ1-сигналинга у пожилых людей может быть эффективной стратегией для лечения возрастных когнитивных нарушений (Bilkei-Gorzo et al., 2017).

Анализ литературных данных свидетельствует, что каннабиноиды могут различно модулировать формирование аверсивной памяти, зависящей от разных структур мозга, либо не влияя на нее. Так, системное введение WIN-2 в высоких дозах (2.5 и 5 мг/кг, i.p.) повреждало у крыс контекстуально обусловленную гиппокамп-зависимую аверсивную память, но не повреждало гиппокамп-независимую аверсивную память, где условным стимулом был звук, и которая требует участия миндалины. В обоих случаях безусловным стимулом было электрокожное раздражение, вызывающее страх и замирание при тестировании, производимом через 24 ч после пробы. СВ1Р-антагонисты SR141716А и SR147778 (1 мг/мг, i.p.) снимали влияние WIN-2 на гиппокамп-зависимую память (Pamplona, Takahashi, 2006). Эти результаты свидетельствуют, что при введении WIN-2 крысам селективно уязвимой оказалась гиппокамп-зависимая память, при этом ее нарушение осуществлялось посредством влияний на СВ1Р. Интересно, что в более ранней работе на мышах было обнаружено, что в ответ на тон, который ранее сопровождался электрокожным раздражением, в миндалине отмечалось возрастание уровней ЭК (Marsicano et al., 2002). Возможно, что модулирующее влияние выделяющихся ЭК на нейронные сети было причиной отсутствия нарушений памяти, формирующейся с участием миндалины.

Примечательно, что, хотя в некоторых ранних работах были получены свидетельства избирательного дефицита гиппокамп-зависимой памяти под влиянием каннабиноидных препаратов (Robbe, Buzsáki, 2009; Abush, Akirav, 2010), в недавней работе, при использовании СВР-агониста WIN-2 в низкой дозе (1 мг/кг), были получены другие результаты относительно его влияния на контекстуально обусловленную гиппокамп-зависимую аверсивную память у крыс (Ratano

et al., 2017). В этой работе выясняли, какой подтип рецепторов (СВ, PPAR $\alpha$  или TRPV1) опосредует влияние каннабиноидных препаратов на консолидацию аверсивной памяти страха. Блокаторы СВ1- и СВ2-рецепторов (SR141716 и SR144528 соответственно), а также блокаторы PPAR $\alpha$ - и TRPV1- рецепторов (GW6471 и капсазепин) сами по себе не выявили значимых изменений памяти, но они в разной степени ингибировали улучшение консолидации, вызываемой WIN-2 и URB597 (ингибитор FAAH). Анализ результатов позволил авторам прийти к выводу, что эффекты WIN-2 на консолидацию памяти были опосредованы преимущественно активацией СВ1Р, с вовлечением СВ2Р. В то же время URB597-индуцированное улучшение памяти зависело от активации не только СВР, но и активации PPAR $\alpha$ - и TRPV1- рецепторов (Ratano et al., 2017). Эти результаты способствуют пониманию механизмов консолидации памяти.

Кроме гиппокампа, критическим местом СВ1Р-зависимой модуляции реакций приобретенного страха, как обнаружено, является медиальная префронтальная кора (мПФК) (Laviolette et al., 2006; Tan et al., 2011; Kuhnert et al., 2013). Воздействие запахом, ранее связанным с электрокожным ударом, увеличивало залповую активность субпопуляции нейронов в мПФК (Laviolette et al., 2005). При введении в мПФК антагониста СВ1Р блокировалось приобретение реакции условного замирания, что ассоциировалось с нарушением как нейрональной залповой активности в этой области, так и ДП в синапсах афферентных волокон от базолатеральной миндалины к ПФК (Laviolette et al., 2006; Tan et al., 2011). Эти данные показывают, что передача сигналов посредством СВ1Р в синапсах миндалины-мПФК участвует в кодировании реакции страха при обонятельном обусловливании.

Что касается памяти без участия эмоционального компонента, была проверена роль ЭК-системы в гиппокамп-зависимом обучении, при выполнении задачи на долговременную (референтную) пространственную память у крыс. При использовании лабиринта Морриса и хронического (до 22–29 дней) введения относительно высокой дозы WIN-2 (2 мг/кг, i.p.) на разных группах мышей изучали его влияние на разные фазы памяти — обучение (с введением препарата перед тестом на рабочую память) и консолидацию

(после этого теста), при параллельной оценке экспрессии генов в гиппокампе и префронтальной коре. Обнаружены незначительные когнитивные нарушения только в кратковременной рабочей памяти, что препятствовало обучению; однако долговременная память (консолидация) не нарушалась. При этом в ПФК у животных, получивших WIN-2 до обучения, выявлено увеличение экспрессии DAGL- $\alpha$ , фермента синтеза 2-АГ, и снижение уровня фермента его деградации MAGL; в то же время мыши, которым введение осуществлялось после обучения, выявили противоположные изменения. Таким образом, незначительные когнитивные нарушения, вызванные введением WIN-2, могут быть связаны с возможным увеличением (выше нормы) концентрации 2-АГ в ПФК (Alarcon et al., 2020). Результаты этой работы подтверждают факты, полученные в ранних экспериментах.

Как известно, СВ1Р присутствуют не только на нейронах, но и на глиальных клетках мозга, в частности, астроцитах (Ramirez et al., 2005; Navarrete, Araque, 2010; Andrade-Talavera et al., 2016). Недавно было обнаружено, что у мутантных мышей с отсутствием СВ1-рецепторов на астроглиальных клетках (GFAP-SV1-KO) обнаружено нарушение памяти при распознавании новых объектов в L-лабиринте, а также снижение ДП в гиппокампальной системе связи CA3-CA1 *in vivo* и *in vitro* (Robin et al., 2018). Активация СВР введением агониста WIN-2 увеличивала внутриклеточный астроглиальный уровень  $Ca^{2+}$  и внеклеточный уровень коагониста синаптических NMDA-рецепторов, D-серина, в срезах гиппокампа. Соответственно, в экспериментах *in vivo* GFAP-SV1-KO-мыши демонстрировали более низкую занятость сайта связывания D-серина. Введение WIN-2 (5 мкМ) селективно повышало уровень D-серина; при этом полностью предотвращалось нарушение ДП и ухудшение памяти у мышей GFAP-SV1-KO. Таким образом, активация астроглиальных СВ1Р контролирует активность NMDA-рецепторов и гиппокампальную ДП посредством регуляции синаптического уровня сигнальной аминокислоты, D-серина. Эти данные демонстрируют новый механизм астроглиального контроля синаптической пластичности и памяти *in vivo* через D-серин-зависимую модуляцию NMDA-рецепторов. Таким образом, Робин и соавт. показали, что астроглиальные

СВ1Р в гиппокампе регулируют поступление D-серина к NMDA рецепторам, обеспечивая процесс, необходимый для индукции ДП и памяти при распознавании новых объектов (Robin et al., 2018).

Что касается роли активации СВ2-рецепторов в модуляции когнитивных функций, было обнаружено, что в тесте пассивного избегания введение мышам селективного СВ2Р-агониста JWH133 после обучения, консолидация памяти улучшалась (Garcia-Gutierrez et al., 2013; Kruk-Slomka, Biala, 2016), в то время как инъекция СВР-антагониста AM630 приводила к ухудшению ответов, связанных с памятью (Garcia-Gutierrez et al., 2013).

Особенно отчетливо важная роль ЭКС в когнитивных функциях выявлена в недавней работе (Busquets-Garcia, 2018), где использовалась новая модель обучения, так называемое *опосредованное* обучение (Bornstein et al., 2017). Типичной начальной поведенческой процедурой в этой модели является сенсорное прекондиционирование, где пары двух малозначимых стимулов (запахи, свет, тоны, вкусовые раздражители) сопровождаются классическим обусловливанием одного из них. В результате этих ассоциаций субъекты избегают или предпочитают стимул, никогда явно не сочетавшийся с условным раздражителем (Parkes, Westbrook, 2011; Wheeler et al., 2013). При сенсорном прекондиционировании происходят три разных последовательных процесса. Во-первых, между низкосигнальными стимулами во время прекондиционирования формируется случайная связь; во-вторых, во время фазы обусловливания прямая ассоциация с условным стимулом усиливает значение одного из первоначальных сигналов; наконец, предъявление субъекту какого-либо из первоначальных сигналов (непосредственно связанного с условным стимулом либо с ним не связанного) выявляет извлечение прямой и опосредованной памяти соответственно. Необходимо отметить, что поведение животных в живой природе чаще связано именно с опосредованным обучением, основанном на предшествующем опыте; это же касается и поведения людей (Wimmer, Shohamy, 2012; Bornstein et al., 2017). В исследовании (Busquets-Garcia, 2018), где применялась описанная модель опосредованного обучения, выявлено, что у СВ1R-нокаутных мышей (СВ1R-KO) нарушалось опосредованное обучение. В этом исследовании получены

также факты, показавшие, что активность холецистокинин-содержащих СВ1Р-экспрессирующих ГАМКергических нейронов гиппокампа играет решающую роль в опосредованном обучении. Авторы в итоге заключают, что тонкая регуляция ГАМКергических интернейронов гиппокампа посредством СВ1-рецепторов может объяснить, как человек и животные интегрируют и ассоциируют случайно встречающиеся различные сигналы низкой значимости, чтобы в результате у них появилось, казалось бы, необоснованное влечение или отвращение к конкретным объектам, местам или людям (Busquets-García, 2018). Таким образом, применение нестандартных стратегий в исследовании ЭКС может выявить ее конкретную роль в когнитивном поведении.

Неожиданные результаты были также получены в исследованиях (Hebert-Chatelain et al., 2016), где авторы обнаружили зависимость вызванного СВ-агонистами когнитивного дефицита от митохондриальных СВ1-рецепторов, присутствующих в мембранах или плазме митохондрий. В этой работе, где тестировалась гиппокамп-зависимая память, было показано, что синтетические каннабиноиды WIN-2 и HU210, введенные внутригиппокампально, вызывают острое нарушение памяти у мышей при распознавании новых объектов в двухлучевом лабиринте. Генетическое удаление митохондриальных СВ1-рецепторов в гиппокампальных нейронах предотвращало вызванное каннабиноидами нарушение (снижение) митохондриальной подвижности, синаптической передачи и формирования памяти. При этом нормализовались процессы дыхания и продукции АТФ в митохондриях. Таким образом, по данным этих авторов, биоэнергетические процессы, происходящие в митохондриях гиппокампальных клеток, являются субклеточными регуляторами когнитивных функций, опосредованных СВ1-рецепторами (Hebert-Chatelain et al., 2016).

Особым аспектом изучения влияний ЭК на когнитивные функции является исследование участия ЭК в угашении реакций при их неподкреплении, которое необходимо для способности игнорировать утратившие свою значимость воздействия и приобретать новые навыки. При использовании нокаутных СВ1 (–/–) мышей и мышей дикого типа СВ1 (+/+) было обнаружено, что, хотя на выполне-

ние нахождения фиксированной платформы не влияли различия в генотипе, они сказывались после усложнения задачи, в которой платформа перемещалась на противоположную сторону бассейна: мыши дикого типа легко запоминали новое местоположение платформы, а нокаутные животные не только продолжали возвращаться к предыдущему месту, но также обнаруживали значительный дефицит в запоминании нового положения (Varvel, Lichtman, 2002). В работе Сузуки и соавт. (Suzuki et al., 2004) использовали обучение мышей в лабиринте Морриса с фиксированной и удаляемой платформой и вводили антагонисты СВ1Р (SR141716) и L-типа потенциал-зависимых кальциевых каналов (нимодипин). Мыши должны были плавать 60 сек, и время, проведенное в каждом квадранте, фиксировалось. При этом изучали временную динамику преобразований памяти (усиление или изменение), наблюдаемую, как показано ранее, после ее извлечения (Przybylski, Sara, 1997; Anokhin et al., 2002; Муравьева, Анохин, 2006), а также механизмы этих преобразований. Было обнаружено, что два разнонаправленных процесса, происходящих после вспоминания, – реконсолидация и угашение следа памяти – имеют различные временные и биохимические признаки. В частности, выявлено, что блокада СВ1-сигналинга или L-типа потенциал-зависимых кальциевых каналов подавляла угашение, но не реконсолидацию (Suzuki et al., 2004). Приведенные экспериментальные данные были подтверждены в работах (Varvel, et al., 2005; Holter et al., 2005).

**1.2.2. Исследование когнитивных функций при модуляции метаболизма ЭК.** Поскольку прямые воздействия на СВ-рецепторы могут интерферировать с функционированием ЭКС, для альтернативной ее активации применяют препараты, которые *косвенно* повышают функциональность СВР путем ингибирования катаболизма ЭК (Di Marso, 2018). Основным АЕА-гидролизующим ферментом является гидролаза амидов жирных кислот (ФААН), в то время как моноацилглицерол-липаза (MAGL) является основной гидролазой для 2-АГ (для обзора см. Bedse, 2018; Di Marso, 2018). Исходя из этого, уровень АЕА может быть повышен и его действие будет пролонгировано введением URB597, JNJ-42165279 и других селективных ингибиторов ФААН; в то же время концентрация 2-АГ может быть

увеличена введением ингибиторов MAGL, таких как JZL184 или KML29. В работе (Mazzola et al., 2009) крыс обучали гиппокамп-зависимой задаче пассивного избегания и исследовали влияние URB597, ингибитора FAAH, а также WY14643, агониста PPAR $\alpha$ . Препараты вводили до или сразу после сеанса обучения (для оценки влияния на приобретение и консолидацию памяти соответственно) либо перед тестом, проводимым через 24 ч после сеанса обучения, чтобы выявить их влияние на извлечение памяти. URB597 (0.1–1.0 мг/кг), вводимый за 40 мин до обучения, значительно улучшал запоминание, увеличивая латентный период входа в темный отсек камеры через 24 ч после обучения. Существенное улучшение обучения вызывал также WY14643 (10–40 мг/кг), вводимый за 10 мин до обучения, при этом обнаруженное улучшение обучения блокировалось MK886, антагонистом PPAR $\alpha$ . Поскольку мишенью АЕА, кроме СВ1Р, является PPAR $\alpha$ , блокада фермента FAAH, приводящая к увеличению уровня АЕА, оказывала тот же эффект, что и введение агониста PPAR $\alpha$ , а именно улучшение обучения в задаче пассивного избегания. С другой стороны, влияния на консолидацию или на извлечение памяти при введении WY14643 не было выявлено (Mazzola et al., 2009). Эти результаты продемонстрировали новые механизмы улучшения обучения посредством активации PPAR $\alpha$ : либо непосредственно, путем введения агониста PPAR $\alpha$ , либо косвенно, посредством введения ингибитора FAAH.

В более поздней работе того же коллектива авторов (Busquets-García et al., 2011) исследовали роль эндоканнабиноидов АЕА и 2-АГ, а также рапамицина (для изучения mTOR сигналинга) в модуляции контекстуальной памяти и памяти при распознавании объектов в V-лабиринте (Panlab). Через 20 мин после однократных сеансов обучения вводили ингибиторы MAGL, JZL184 (8 мг/кг, i.p) и URB597 (0.3 и 1 мг/кг), а также ТКК (1 мг/кг) разным группам мышей; рапамицин инъецировали в течение 5 дней до обучения. Краткосрочную память тестировали через 3 ч после сеанса обучения, а долговременную память — через 24 ч. Эффект хронического введения URB597 и JZL184 на память оценивали в течение 6 дней. Авторы показали, что JZL184-опосредованное повышение содержания 2-АГ не изменяло консолидацию памяти и не влия-

ло на mTOR-сигналинг в гиппокампе; в то же время URB597-опосредованная модуляция АЕА, а также введение ТКК способствовали ее дефициту, который снимался римонабантом (т.е. через СВ1Р). Эффекты ингибиторов на консолидацию памяти сохранялись после хронического введения в течение 6 дней; при этом не выявлялась толерантность к действию URB597 (Busquets-García et al., 2011). Таким образом, обнаружена диссоциация в действии блокаторов, повышающих содержание разных ЭК, — 2-АГ (не изменяло консолидацию памяти) и АЕА (вызывало ее дефицит).

Однако в недавнем исследовании (Ratano et al., 2017) было убедительно показано, что консолидация аверсивной гиппокамп-зависимой памяти облегчается при повышении уровня АЕА введением URB597 посредством конкурентной активации СВ1- и СВ2-рецепторов. Годом позже эти авторы обнаружили, что консолидация памяти в задаче на избегание облегчается и при повышении содержания в мозге 2АГ, после системного введения JZL184 сразу после обучения (Ratano et al., 2018). В данном случае механизмом облегчения консолидации памяти была активация СВ2-рецепторов, а также предотвращение активации mTOR-сигнального пути в гиппокампе через СВ2Р-зависимый механизм. Итак, эти две работы (Ratano et al., 2017; 2018) показали роль как СВ1-, так и СВ2-рецепторов в консолидации памяти на модели запоминания негативного опыта, требующего включения тормозных механизмов. Таким образом, в последних работах получены не согласующиеся друг с другом результаты относительно влияния URB597-опосредованного повышения уровня АЕА на консолидацию памяти: отсутствие влияния (Mazzola et al., 2009), негативное воздействие (Busquets-García et al., 2011) и улучшение консолидации (Ratano et al., 2017). Эти работы также показали разное влияние JZL184-опосредованного повышения содержания 2-АГ на консолидацию памяти: отсутствие изменения (Busquets-García et al., 2011) или облегчение консолидации памяти (Ratano et al., 2018); при этом используемые дозы блокатора хотя и различались, но были близкими. Однако в этих работах не всегда производился контроль модуляции других биологически активных липидов при введении этого препарата; различие в их концентрации может быть причиной наблюдаемых несоответствий результа-

тов. В этой связи сообщалось, что облегчение обучения в задаче пассивного избегания под воздействием URB597 было опосредовано главным образом другим биологически активным липидом, олеоилэтаноламидом (ОЕА), влияющим на PPAR $\alpha$ , но не на СВР (Mazzola et al., 2009). Этот липид, как показано, играет важную роль в модуляции активности базолатеральной миндалины (Carronlongo et al., 2009); в связи с этим уровень АЕА в этой области мозга может модулироваться эмоциональными стимулами (Hill et al., 2010). Следует отметить, что результаты работ (Ratano et al., 2017, 2018), показывающие роль как СВ1-, так и СВ2-рецепторов в консолидации аверсивной памяти, подтверждают результаты более ранней работы (Kruk-Slomka, Biala, 2016).

В исследовании (Sokolic et al., 2011) изучали влияние каннабиноидных препаратов на когнитивную гибкость, где крысы решали задачу идти/не идти, а дискриминационными условными сигналами были разные запахи или звуки, при подкреплении правильного решения водой; для проверки когнитивной гибкости использовали “обратное” обучение — смену значения сигналов на противоположное. В этой работе вводили ТГК и URB597 (последний для усиления сигналинга АЕА). Интересно, что ТГК и URB597 нарушали исполнение задачи, где дискриминационными сигналами были звуки, но исполнение задачи с использованием запахов (имеющих большее значение для грызунов) не нарушалось. После введения антагониста СВ1Р римонабанта все имеющиеся нарушения снимались. Эти результаты демонстрируют, что активация ЭКС может изменять когнитивную гибкость, а также показывают особенную устойчивость обонятельной дискриминации к воздействию каннабиноидных препаратов.

Что касается другого подхода повышения уровня АЕА, посредством введения блокатора его обратного захвата, AM404, в исследовании (Abush, Akirav, 2010) изучали влияние этого блокатора на обучение в двух разных задачах, с участием эмоциональной памяти и без ее вовлечения. Показано, что AM404 облегчал формирование реакции избегания, основанной на страхе, а также усиливал ДД в гиппокампе. В то же время WIN-2, агонист СВР, и антагонист СВ1-рецепторов AM251 не влияли на формирование реакции избегания, но ухудшали обучение в лабиринте Мор-

риса, не вовлекающее эмоционального компонента и требующее участия пространственной памяти, а также снижали ДП в гиппокампе (Abush, Akirav, 2010). Это показало, что в зависимости от механизмов, обеспечивающих когнитивные процессы, влияния одних и тех же каннабиноидных препаратов могут быть противоположными.

В отношении использования ингибиторов катаболизма ЭК следует подчеркнуть, что, хотя первоначально считалось, что они действуют более избирательно, чем прямые агонисты СВР, в дальнейшем это не подтвердилось. Так, FAAH-ингибиторы повышают уровень не только АЕА, но и других липидных молекул, РЕА и ОЕА (все они относятся к большому семейству *N*-ацилэтаноламинов); эти молекулы демаскируют эффекты, опосредованные активированными PPAR $\alpha$  или TRPV1, на которые они действуют как агонисты. MAGL также не является селективной для эндоканнабиоида 2-АГ, она влияет и на уровень других моноацилглицеролов, к семейству которых относится 2-АГ; поэтому ее ингибирование не вызывает селективных изменений действия этого ЭК (для обзора см. Di Marzo, 2018).

Подводя итог о действии (эндо)каннабиноидов на когнитивные функции у животных, здесь так же, как и в отношении познавательных функций у людей, невозможно однозначно ответить на вопрос о том, положительно или отрицательно эти вещества влияют на эти функции. Данные, полученные многими авторами, указывают на негативное влияние (эндо)каннабиноидов на высшие процессы в мозге; другие исследователи утверждают обратное. Одной из причин таких противоречий может быть использование разных подходов и методов исследования, а также различных препаратов в разных дозах. Однако тщательный анализ фактов, полученных в экспериментах на животных, склоняет к положительному ответу на поставленный в названии статьи вопрос. Применение наиболее адекватных экспериментальных парадигм (например, использование опосредованного обучения (Busquets-García et al., 2018) или использование обонятельных сигналов, имеющих наибольшее значение для грызунов (Sokolic et al., 2011)), позволило продемонстрировать позитивные сдвиги как в обучении, так и в отношении пластических процессов под влиянием активации ЭКС.

Кроме того, при учете присутствия СВ1-рецепторов на астроглиальных клетках, в экспериментах была обнаружена их существенная роль в запоминании, а также в развитии ДП в гиппокампе (Robin et al., 2018). Использование теста, основанного на участии гиппокампа в контроле поведения, убедительно показало, что консолидация гиппокамп-зависимой памяти облегчается при повышении уровня АЕА посредством конкурентной активации СВ1- и СВ2-рецепторов (Ratano et al., 2017), а также при повышении содержания в мозге 2АГ, где выявлена решающая роль СВ2-рецепторов (Ratano et al., 2018).

## 2. РОЛЬ ЭК-СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

### 2.1. Модулирующая роль ЭК-системы при болезни Альцгеймера и на экспериментальных моделях БА

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенная форма нейродегенеративных заболеваний, характеризующаяся необратимым снижением когнитивных функций. В настоящее время точная этиология БА не ясна. Генетические исследования (Van Cauwenberghe et al., 2015) выявили мутации в генах предшественника бета-амилоида (Аβ) APP и пресенилинов 1 и 2, ответственных за возникновение наследуемой БА. Существует тенденция рассматривать Аβ как триггеры формирования бляшек, тау-фосфорилирования и прогрессирования заболевания (Hardy, 2009; Querfurth, LaFerra, 2010).

В мозге БА пациентов ЭК-система претерпевает изменения, касающиеся уровней СВР, их эндогенных лигандов, а также экспрессии регуляторных ферментов (van der Stelt et al., 2006; Fernández-Ruiz et al., 2015). На ранней стадии развития болезни показана оверэкспрессия СВ1Р в гиппокампе и внутренних слоях фронтальной коры, которая затем, на поздних стадиях, снижается; эти события рассматриваются как включение протекторного механизма на синаптическом уровне при возникновении первых признаков БА (Manuel et al., 2014). В работе (Scuderi et al., 2011) выявлено, что введение бета-амилоида (Аβ1-42) повышало уровни эндогенных 2-АГ и РЕА, в то время как экзогенный РЕА ослаблял Аβ-индуцированную экспрессию про-

воспалительных молекул; этот эффект блокировался антагонистом PPARα.

К сожалению, все опробованные лекарственные средства, влияющие на выработку, клиренс и агрегацию Аβ, оказались клинически неэффективными. В частности, использование четырех ингибиторов фермента, осуществляющего образование Аβ из предшественника, в клинических условиях показало отсутствие положительных эффектов на разных, в том числе на ранних фазах развития БА (Panza, 2019). В отличие от этого, лечение с применением каннабиноидов, особенно КБД, представляется весьма перспективным. Как показано (Hampson et al., 1998), КБД выявляет антиоксидантные и нейропротекторные свойства, более мощные, чем таковые у аскорбата или токоферола (которые тоже действуют на NMDA рецепторы), и без сопутствующей токсичности. Впоследствии было показано, что КБД ингибировал образование бета-амилоидных бляшек, предотвращал производство свободного кислорода и перекисное окисление липидов в Аβ-стимулированных нейрональных РС12-клетках, а также ограничивал апоптоз нейронов благодаря уменьшению каспазы 3 и противодействию возрастанию внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>. Кроме этого, КБД способствовал нейрогенезу после воздействия Аβ (Iuvone et al., 2004). На модели БА *in vivo* КБД оказывал противовоспалительное действие благодаря редукции индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и высвобождения интерлейкина IL-1b и ингибировал гиперфосфорилирование тау-белка в клетках РС12, являющееся одним из маркеров БА (Esposito et al., 2006). При инъекции грызунам ингибитора транспорта ЭК (VDM-11), повышающего содержание ЭК в мозге, снижалась токсичность вводимого в неокортекс Аβ (van der Stelt et al., 2006). В свою очередь, ТГК конкурентно ингибировал ацетилхолинэстеразу, способствуя повышению уровня ацетилхолина, и предотвращал возрастание уровня и агрегацию Аβ (Eubanks et al., 2006).

В клиническом исследовании (Jung et al., 2012) проводили когнитивное тестирование и затем анализ посмертных образцов головного мозга, взятых от пациентов с БА и контрольных субъектов. Оказалось, что ткань среднефронтального и височного отделов неокортекса у пациентов с БА содержит значительно более низкие уровни АЕА и его предшествен-

ника NArPE по сравнению с контролем. У пациентов с БА были также обнаружены статистически детектируемые положительные корреляции между содержанием АЕА в средне-фронтальной коре и скоростью обработки информации, а также содержанием АЕА в височной коре и языковыми способностями. Кроме того, уровни АЕА и NArPE в средне-фронтальной коре субъектов с БА обнаружили обратную корреляцию с уровнем А $\beta$ 42. Таким образом, А $\beta$ 42-зависимое нарушение мобилизации АЕА в мозге может вызывать когнитивные дисфункции при БА, и, напротив, уровень АЕА в неокортексе положительно коррелирует с когнитивными способностями (Jung et al., 2012). В другой клинической работе (Altamura et al., 2015) проводили обследование пациентов с БА, выявивших повышение уровня 2-АГ в плазме крови. При тестировании у них памяти выявили, что уровень 2-АГ коррелировал с показателями эпизодической долговременной (вербальной) памяти и селективного внимания. Предполагается, что повышение уровня 2-АГ является защитным механизмом, препятствующим нейродегенерации. Кроме этого, специальные наблюдения описывают сверхэкспрессию СВ1Р как защитный механизм на разных стадиях развития заболевания (Bedse et al., 2014).

Исследования на индуцированной введением А $\beta$ 25-35 модели БА показали, что инъекция крысам WIN-2 предотвращала А $\beta$ -вызванную активацию микроглии, когнитивные нарушения в обучении пространственной задаче и гибель нейронов (Ramirez et al., 2005). Показано, что нейропротекторный эффект активации СВ1Р обеспечивается различными механизмами: ингибированием высвобождения глутамата, кальция, цитокинов, фактора некроза опухоли альфа и iNOS, блокированием потенциал-зависимого кальциевого канала, а также клиренсом А $\beta$  (Aso, Ferrer, 2014; Bedse et al., 2015). Кроме того, сообщалось, что агонисты СВ1Р снижают токсичность А $\beta$ , восстанавливая электрофизиологические свойства пирамидных нейронов CA1 гиппокампа, уменьшая гиперфосфорилирование тау и воспалительный ответ, и обращая вспять поведенческие изменения у крыс (Ramirez et al., 2006; Esposito et al., 2006; Aso et al., 2012). На модели спорадической формы БА у крыс (i.v.c. инъекция стрептозотоцина) выявлены когнитивные нарушения, которые устраня-

лись введением АСЕА, агониста СВ1Р. При исследовании предполагаемого защитного эффекта АСЕА обнаружено, что этот агонист повышал уровни анти-апоптотических белков Bcl-2 (Crunfli et al., 2019).

Показано также, что активация СВ2Р противодействует нейротоксичности, индуцированной А $\beta$  (Ramirez et al., 2005; van der Stelt et al., 2006; Martin-Moreno et al., 2012; Aso et al., 2013), главным образом, через модуляцию активированной микроглии. Оральное введение JWH133, селективного агониста СВ2Р в течение 4 мес предотвращало нарушение памяти у мышей на модели БА, при этом нормализовался церебральный метаболизм глюкозы, измеряемый посредством ПЭТ; кроме того, это противодействовало активации микроглии (Martin-Moreno et al., 2012).

Эксперименты на APP/PS1-модели БА у мышей показали, что КБД смягчал когнитивные нарушения, препятствуя развитию дефицита социального распознавания (Cheng et al., 2014). Наблюдалось также, что КБД и ТГК способствовали сохранению памяти и снижению астроглиоза и воспаления у APP/PS1 мышей (Aso et al., 2015).

В работе (Su et al., 2016) исследовали защитные эффекты СВР-агониста WIN-2 и URB597, ингибитора FAAH, на когнитивные нарушения у крыс, вызванные хронической церебральной гипоперфузией, которая считается одной из причин возникновения БА (Hasumi et al., 2007). В этом исследовании обучение и память оценивали с помощью водного лабиринта Морриса. Посредством вестерн-блоттинга определяли экспрессию белка MAP-2, синаптофизина, СВ1Р, мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также PI3K/АКТ. Введение WIN-2 и URB597 улучшало способность к обучению и памяти; эти эффекты снимались введением LY294002, ингибитора PI3K/АКТ. Более того, WIN-2 и URB597 компенсировали снижение экспрессии MAP-2 и синаптофизина, вызываемое церебральной гипоперфузией, и стимулировали экспрессию BDNF и СВ1Р. Полученные данные позволили предположить, что WIN-2 и URB597 ингибировали когнитивные нарушения через путь PI3K/АКТ (Su et al., 2016).

В недавнем систематическом обзоре были показаны безопасность и эффективность каннабиноидов (дронабинола, набилона, ТГК) при их оральном приеме для лечения

психоневрологических симптомов при БА (Hillen et al., 2019).

Таким образом, приведенные факты указывают, во-первых, на участие ЭКС в развитии в мозге изменений, свойственных БА, в частности, свидетельствуют о протекторной роли ее активации на ранних стадиях развития этих изменений. Во-вторых, отчетливо видна перспективность использования активации ЭКС в лечении этого заболевания, на что указывают как клинические, так и экспериментальные данные.

### *2.2. Модулирующая роль ЭК-системы при височной эпилепсии и на экспериментальных моделях ВЭ*

Височная эпилепсия (ВЭ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм фокальной эпилепсии, характеризующейся повторяющимися спонтанными судорогами, склерозом гиппокампа и когнитивным дефицитом (Xu et al., 2013; Suleymanova et al., 2019). Эпилептический очаг при ВЭ локализуется в медиальных височных структурах, чаще всего в гиппокампе или миндалине, или в обеих структурах (de Curtis et al., 2012). Клинические наблюдения показали снижение функций ЭКС в мозге больных с диагнозом ВЭ. В частности, у пациентов уровень экспрессии DAGL- $\alpha$ , фермента синтеза 2-АГ, значительно снижен в гиппокампе с признаками склероза (Ludanyi et al., 2008), а уровень анандамида в цереброспинальной жидкости меньше, чем в норме (Romigi et al., 2010). Обнаружено также снижение плотности СВ1-рецепторов на терминалях глутаматергических аксонов в гиппокампе пациентов с ВЭ; наблюдалось и снижение уровня СВ1 мРНК (Ludanyi et al., 2008). Однако контролирующая способность ЭКС в эпилептическом мозге полностью не утрачивается. Так, в склеротическом гиппокампе при эпилепсии у человека выявлялось повышение плотности СВ1-иммунореактивных ГАМКергических волокон в молекулярном слое зубчатой извилины. Это свидетельствует о спрутировании СВ1-экспрессирующих аксонов тормозных клеток в гиппокампе или на возрастание уровня СВ1-рецепторов на них (Magloczky et al., 2010), что может рассматриваться как адаптивная реакция (Magloczky, Freund, 2005). Таким образом, изменения ЭК-сигнализации в мозге могут быть либо одной из

причин развития эпилептического очага, либо, напротив, быть следствием развития патологии; возможно, что эти механизмы начинают функционировать в зависимости от стадии развития болезни (Goffin et al., 2011). Есть данные, свидетельствующие в пользу того, что сначала нарушение функционирования ЭКС вызывается развитием судорожного фокуса; в дальнейшем возникающие молекулярные изменения снижают судорожный порог и таким образом оказывают проконвульсантное действие. Так, при мониторинге СВ1Р у больных ВЭ посредством ПЭТ, выявилось, что большинство их локализовалось на ГАМКергических бутонах, что приводило к угнетению тормозных механизмов (Goffin et al., 2011). Вследствие этого, а также из-за снижения плотности СВ1-рецепторов на терминалях глутаматергических аксонов (Ludanyi et al., 2008), происходит возрастание эффективности возбуждающей синаптической передачи, гиперактивация нейронов и накопление внутриклеточного  $Ca^{2+}$  до патологического уровня (Hardingham, Bading, 2010). В этих условиях ЭКС способна детектировать и останавливать судороги (Krook-Magnuson et al., 2013). В подтверждение этого было выявлено, что при генерации эпи-активности в гиппокампе значительно повышается уровень ЭК (Marsicano et al., 2003; Wallace et al., 2003). Показано также, что при введении эксайтотоксина каиновой кислоты немедленно (через 20 мин), еще до возникновения судорог, возрастает уровень АЕА в гиппокампе, что приводит к значительному снижению интенсивности судорожной активности (Marsicano et al., 2003).

Роль ЭКС в контроле возбудимости нейронных сетей указывает на перспективность применения каннабиноидной терапии в лечении эпилепсии (Monogy et al., 2015). Препараты, содержащие каннабидиол, дают положительные результаты, в основном при его оральном приеме (Dos Santos et al., 2015). Высокоочищенная форма каннабидиола, препарат Epidiolex®, доказал свою безопасность и эффективность при использовании в дозах 5–20 мг/кг/день в различных трудноизлечимых эпилепсиях, как в преclinical исследованиях, так и в фазе III клинического испытания, в том числе при судорогах, сопровождающих другие заболевания (Devinsky et al., 2017, 2018). Примечательно, что у детей выявлена эффективность лечения фармако-

логически рефрактерной эпилепсии посредством применения КБД (Tzadok, et al., 2016).

В экспериментах на животных были получены факты, демонстрирующие антиконвульсантное и нейропротекторное действие каннабиноидных препаратов в развитии острой судорожной активности (Wallace et al., 2003; Шубина, Кичигина, 2011; Шубина, 2015; Shubina et al., 2015; Malkov et al., 2018), а также в развитии хронических нарушений на моделях височной эпилепсии (Suleymanova et al., 2016). Недавно было показано, что субхроническое системное введение РЕА, эндогенного аналога АЕА, значительно снижает интенсивность судорог, оказывает нейропротекторное действие, а также вызывает модуляцию ЭК в плазме крови и гиппокампе на каиновой модели ВЭ у мышей (Post et al., 2018).

Блокаторы инактивации ЭК (AM404 и URB597), повышающие уровень и пролонгирующие действие ЭК в мозге, значительно ослабляли эпилептический статус, снижая его поведенческие проявления, а также длительность судорог (Shubina et al., 2015). Кроме того, использование данных модуляторов приводило к ослаблению патологических проявлений в хронической каиновой модели ВЭ: снижению или устранению нарушений электрической активности, повреждений и гибели клеток и реорганизации нейрональных сетей гиппокампа (Shubina et al., 2017; Mikheeva et al., 2017). При возникновении эпи-активности усиление ЭК-сигналинга способно останавливать судороги, в связи с чем его рассматривают в качестве синаптического “прерывателя сети” (“circuit breaker”) (Katona, Freund, 2008). При этом было показано, что таким свойством обладают СВР на глутаматергических нейронах переднего мозга (Marsicano et al., 2003). В этой работе также выявлено, что мыши, лишённые рецепторов СВ1 на глутаматергических нейронах переднего мозга, более восприимчивы к судорогам и нейротоксическим эффектам каиновой кислоты в гиппокампе.

Центральным протекторным механизмом, в котором участвует ЭК при развитии судорожной патологии, является быстрая СВ1-рецептор-зависимая гиперполяризация мембраны, главным образом путем повышения калиевой и снижения кальциевой проводимостей (Howlett, 2002). Кроме этого, в защитной функции СВ1Р существенную роль игра-

ет активация генов раннего ответа (c-fos, c-jun, zif268) и киназ, регулируемых внешними сигналами (ERKs), а также нейротрофические факторы (Marsicano et al., 2003; Khaspekov et al., 2004). Что касается влияния активации ЭК на когнитивный дефицит при ВЭ (Xu et al., 2013; Suleymanova et al., 2019), в этом аспекте получены пока немногочисленные данные. Сулейманова и соавт. показали, что введение WIN-2 нормализовало эмоциональное поведение на приподнятом лабиринте, нарушенное после эпилептического статуса и последующих спонтанных судорог, а также сокращало гибель нейронов в гиппокампе. Однако улучшения поведения в открытом поле и пространственной памяти, нарушенных судорожной активностью, не было обнаружено (Suleymanova et al., 2019). В другом исследовании показано, что URB597, ингибитор FAAH (фермента, расщепляющего АЕА), восстанавливало ДП в синапсах перфорирующего пути, идущего к гранулярным клеткам зубчатой фации, сниженную судорожными приступами (Colangeli et al., 2017). Эти данные свидетельствуют о том, что повышение уровня ЭК, а не общая активация СВ1Р может представлять потенциальную стратегию для разработки нового класса препаратов для лечения как судорожной патологии, так и сопутствующих нарушений когнитивных функций, связанных с эпилепсией.

Таким образом, изменения функционирования ЭК-системы и развитие ВЭ причинно связаны друг с другом. Показано, что нарушения, возникающие в эпилептическом мозге, приводят к активации ЭК (Marsicano et al., 2003; Katona, Freund, 2008), что указывает на ее адаптивную роль в эпилептическом мозге. Эксперименты на животных, проведенные в последние годы, показали протекторную роль ЭК в развитии патологических изменений при ВЭ. Пока накоплено слишком мало данных о способности ЭК модулировать когнитивные функции при судорожной патологии; обнадеживающие в этом аспекте данные получены при изучении нарушенных пластических свойств гиппокампальных нейронов, способных к восстановлению при повышении уровня ЭК (Colangeli et al., 2017).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературы о влиянии (эндо)каннабиноидов на когнитивные процессы показал наличие противоречий в результатах, полученных разными авторами. Отсутствие единого мнения в этом аспекте объясняется многими факторами, начиная от использования разных доз препаратов и заканчивая различиями в состоянии организма испытуемых и их индивидуальных особенностей. При решении данной проблемы необходимо принять во внимание, что действие эндогенных каннабиноидов (ЭК) направлено, прежде всего, на поддержание клеточного гомеостаза; они выделяются по требованию мозга строго в определенных его сайтах и в ограниченные временные интервалы. Поэтому их действие может отличаться от такового экзогенных препаратов, неселективно влияющих на СВР независимо от потребностей организма и вносящих изменения в функционирование ЭКС. Кроме того, существование многих других медиаторов, химически связанных с ЭК, но имеющих другие мишени в мозге, усложняет определение специфической роли ЭКС в когнитивных функциях. Необходимо в связи с этим учитывать, что каннабиноиды, кроме активации ЭК-системы, воздействуют и на другие сигнальные пути. Это сильно затрудняет понимание истинного характера влияний экзогенных каннабиноидов на познавательную деятельность.

Важно принимать во внимание и то, что влияния одних и тех же веществ на когнитивные процессы могут быть разными в зависимости от механизмов, вовлеченных в познавательные функции (в частности, с участием эмоционального компонента или без такового; при прямом или опосредованном обучении). Таким образом, эти воздействия не должны рассматриваться исключительно в плане ухудшения или улучшения когнитивных функций, но ассоциироваться с экспериментальной парадигмой и, в зависимости от этого, с вовлекаемыми механизмами мозговой активности. Тщательный анализ фактов, полученных в экспериментах на животных, позволяет заключить, что при использовании наиболее адекватных подходов и методов выявляется необходимость участия ЭКС в познавательных процессах.

Анализ клинических данных о влиянии активации ЭКС при нейродегенеративных

заболеваниях, а также экспериментальных данных, полученных на моделях таких заболеваний у животных, в большинстве случаев указывает на позитивную роль ЭК в работе мозга, в частности, в его когнитивных функциях. Основным свойством нейронов в мозге пациентов с БА и ВЭ является гипервозбудимость, поэтому стимуляция ЭКС, контролирующей клеточное возбуждение, является перспективным подходом в их терапии. Протекторная роль ЭК отчетливо проявляется при развитии нейродегенераций, особенно на ранних стадиях патологических изменений, что указывает на существенную роль ЭК-системы в активации защитных механизмов мозга.

Вместе с тем проведенный обзор литературы свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этом направлении, с применением современных подходов (фМРТ, ПЭТ, магнитоэнцефалографии, опто- и хемогенетических методов). Это необходимо как для полного понимания роли эндоканнабиноидной системы в когнитивной деятельности мозга, так и в целях безопасности использования каннабиноидных препаратов в терапии нейродегенеративных заболеваний.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-11-00001; проект, получивший поддержку РФФИ № 19-115-50094.

Автор благодарит Шубину Любовь Владимировну за обсуждение фактов, приведенных в статье.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лемак М.С., Балабан П.М.* Эндогенная каннабиноидная система в ЦНС позвоночных и беспозвоночных животных. В сб. Труды научной сессии НИЯУ МИФИ. 2010. 2: 172–191.
- Муравьева Е.В., Анохин К.В.* Роль синтеза белка в реконсолидации памяти в различные периоды времени после обуславливания страхом у мышей. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2006. 56 (2): 1–8.
- Хаспеков Л.Г., Бобров М.Ю.* Эндогенная каннабиноидная система и ее защитная роль при ишемическом и цитотоксическом повреждении нейронов головного мозга. Нейрохимия. 2006. 23: 85–105.

- Шубина Л.В.* Модуляция судорожной активности эндогенными каннабиноидами в модели височной эпилепсии. Дисс. на соискание степени канд. биологич. наук. Пущино, 2015.
- Шубина Л.В., Кичигина В.Ф.* Протекторное влияние агониста CB1-рецепторов WIN55,212-2 при развитии судорожной активности в мозге на моделях височной эпилепсии. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2011. 61: 1–8.
- Abel E.L.* (1971) Marijuana and memory: acquisition or retrieval? *Science* 173: 1038–1040.
- Abuhasira R., Schleider L.B., Mechoulam R., Novack V.* Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *Eur. J. Intern. Med.* 2018. 49: 44–50.
- Abush H., Akirav I.* Cannabinoids modulate hippocampal memory and plasticity. *Hippocampus.* 2010. 20: 1126–1138.
- Abush H., Akirav I.* Short-and long-term cognitive effects of chronic cannabinoids administration in late-adolescence rats. *PLoS One.* 2012. 7: e3173–3171.
- Alexander S.P.* Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2016. 64: 157–166.
- Altamura C., Ventriglia M., Martini M.G., Montesano D., Errante Y., Piscitelli F., Scarscia F., Quattrocchi C., Palazzo P., Seccia S., Vernieri F., Di Marzo V.* Elevation of plasma 2-arachidonoylglycerol levels in Alzheimer's disease patients as a potential protective mechanism against neurodegenerative decline. *J. Alzheimers Dis.* 46. 497–506 (2015).
- Andrade-Talavera Y., Duque-Feria P., Paulsen O., Rodriguez-Moreno A.* Presynaptic Spike Timing-Dependent Long-Term Depression in the Mouse Hippocampus. *Cereb. Cortex.* 2016. 26 (8): 3637–3654.
- Anokhin K.V., Tiunova A.A., Rose S.P.* Reminder effects – reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *Eur. J. Neurosci.* 2002. 15: 1759–1765.
- Atwood B.K., Huffman J., Straiker A., Mackie K.* JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br. J. Pharmacol.* 2010. 160: 585–593.
- Aso E., Juvis S., Maldonado R., Ferrer I.* CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates Alzheimer-like phenotype in AβPP/PS1 mice. *J. Alzheimers Dis.* 2013. 35. 847–858.
- Aso E., Palomer E., Juves S., Maldonado R., Munoz F.J., Ferrer I.* CB1 agonist ACEA protects neurons and reduces the cognitive impairment of Abeta PP/PS1 mice. *J. Alzheimers Dis.* 2012. 30: 439–459.
- Aso E., Ferrer I.* Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: Moving toward the clinic. *Front. Pharmacol.* 2014. 5: 37.
- Aso E., Sánchez-Pla A., Vegas-Lozano E., Maldonado R., Ferrer I.* Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in ABPP/PS1 mice. *J. Alzheimers Dis.* 2015. 43. 977–991.
- Atakan Z., Bhattacharyya S., Allen P., Martin-Santos R., Crippa J.A., Borgwardt S.J., Fusar-Poli P., Seal M., Sallis H., Stahl D., Zuardi A.W., Rubia K., McGuire P.* Cannabis affects people differently: intersubject variation in the psychotogenic effects of Δ9-tetrahydrocannabinol: a functional magnetic resonance imaging study with healthy volunteers. *Psychol. Med.* 2013. 43: 1255–1267.
- Aymerich M.S., Asod E., Abellanasa M.A., Tolonf R.M., Ramose J.A., Ferrer I., Romerof J., Fernandez-Ruiz J.* Cannabinoid pharmacology/therapeutics in chronic degenerative disorders affecting the central nervous system. *Biochem. Pharmacol.* 2018. 157: 67–84.
- Axmacher N., Henseler M.M., Jensen O., Weinreich I., Elger C.E., Fell J.* Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2010. 107: 3228–3233.
- Ballard M.E., Gallo D.A., de Wit H.* Psychoactive drugs and false memory: comparison of dextroamphetamine and delta-9-tetrahydrocannabinol on false recognition. *Psychopharmacology.* 2012. 219: 15–24.
- Basavarajappa B.S., Shivakumar M., Joshi V., Subbanna S.* Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J. Neurochem.* 2017. 142: 624–648.
- Batalla A., Crippa J.A., Busatto G.F., Guimaraes F.S., Zuardi A.W., Valverde O., Atakan Z., McGuire P.K., Bhattacharyya S., Martin-Santos R.* Neuroimaging Studies of Acute Effects of THC and CBD in Humans and Animals: a Systematic Review. *Current Pharmaceutical. Design.* 2014. 20: 2168–2185.
- Batista L.A., Gobira P.H., Viana T.G., Aguiar D.C., Moreira F.A.* Inhibition of endocannabinoid neuronal uptake and hydrolysis as strategies for developing anxiolytic drugs. *Behav. Pharmacol.* 2014. 25: 425–433.
- Battisti R.A., Roodenrys S., Johnstone S.J., Respondek C., Hermens D.F., Solowij N.* Chronic use of cannabis

- and poor neural efficiency in verbal memory ability. *Psychopharmacology*. 2010. 209: 319–330.
- Bayrakçı A., Sert E., Zorlu N., Erol A., Sarıçizdek A., Mete L. Facial emotion recognition deficits in abstinent cannabis dependent patients. *Compr. Psychiatry*. 2015. 58: 160–164.
- Bedse G., Romano A., Cianci S., Lavecchia A.M., Lorenzo P., Elphick M.R., Laferla F.M., Vendemiale G., Grillo C., Altieri F., Cassano T., Gaetani S. Altered expression of the CB1 cannabinoid receptor in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014. 40: 701–712.
- Bedse G., Bluett R.J., Patrick T.A., Romness N.K., Gaulden A.D., Kingsley P.J., Plath N., Marnett L.J., Patel S. Therapeutic endocannabinoid augmentation for mood and anxiety disorders: comparative profiling of FAAH, MAGL and dual inhibitors. *Transl. Psychiatry*. 2018. 8: 92.
- Bedse G., Romano A., Lavecchia A.M., Cassano T., Gaetani S. The role of endocannabinoid signaling in the molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis*. 2015. 43: 1115–1136.
- Bénard G., Massa F., Puente N., Lourenco J., Bellocchio L., Soria-Gomez E., Matias I., Delamarre A., Metna-Laurent M., Cannich A., Hebert-Chatelain E., Mulle C., Ortega-Gutierrez S., Martin-Fontecha M., Klugmann M., Guggenhuber S., Lutz B., Gertsch J., Chaouloff F., Lopez-Rodriguez M.L., Grandes P., Rossignol R., Marsicano G. Mitochondrial CB1 receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat. Neurosci*. 2012. 15: 558–564.
- Bhattacharyya S., Morrison P.D., Fusar-Poli P., Martin-Santos R., Borgwardt S., Winton-Brown T., Nosarti C., O'carroll C.M., Seal M., Allen P., Mehta M.A., Stone J.M., Tunstall N., Giampietro V., Kapur S., Murray R.M., Zuardi A.W., Crippa J.A., Atakan Z., McGuire P.K. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010. 35: 764–774.
- Bilel S., Tirri M., Arfu R., Stopponi S., Soverchia L., Ciccocioppo R., Frisoni P., Strano-Rossi S., Miliano C., De-Giorgio F., Serpelloni G., Fantinati A., De Luca M.A., Neri M., Marti M. Pharmacological and Behavioral Effects of the Synthetic Cannabinoid AKB48 in Rats. *Front. Neurosci*. 2019. 13: 1163.
- Bilkei-Gorzo A., Albayram O., Draffehn A., Michel K., Piyanova A., Oppenheimer H., Dvir-Ginzberg M., Rácz I., Ulas T., Imbeault S., Bab I., Schultze J.L., Zimmer A. A chronic low dose of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nat. Med*. 2017. 23: 782–787.
- Bisogno T., Howell F., Williams G., Minassi A., Cascio M.G., Ligresti A., Matias I., Schiano-Moriello A., Paul P., Williams E.J., Gangadharan U., Hobbs C., Di Marzo V., Doherty P. Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J. Cell Biol*. 2003.163: 463–468.
- Blankman J.L., Simon G.M., Cravatt B.F. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem. Biol*. 2007.14: 1347–1356.
- Bloomfield M.A.P., Hindocha C., Green S.F., Wall M.B., Lees R., Petrilli K., Costello H., Ogunbiyi M.O., Bossong M.G., Freeman T.P. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacol. Ther*. 2019.195: 132–161.
- Boggio P.S., Zaghi S., Villani A.B., Fecteau S., Pascual-Leone A., Fregni F. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug and Alcohol Dependence*. 2010. 112: 220–225.
- Bolla K.I., Brown K., Eldreth D., Tate K., Cadet J.L. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002. 59: 1337–1343.
- Borgan F., Beck K., Butler E., McCutcheon R., Veronese M., Vernon A., Howes O.D. The effects of cannabinoid 1 receptor compounds on memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019. 236: 3257–3270.
- Bossong M.G., Jager G., van Hell H.H., Zuurman L., Jansma J.M., Mehta M.A., van Gerven J.M., Kahn R.S., Ramsey N.F. Effects of Delta9-tetrahydrocannabinol administration on human encoding and recall memory function: a pharmacological fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2012. 24: 588–599.
- Bossong M.G., van Hell H.H., Jager G., Kahn R.S., Ramsey N.F., Jansma J.M. The endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fMRI study with (increment)9-tetrahydrocannabinol. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013. 23: 1687–1697.
- Bornstein A.M., Khaw M.W., Shohamy D., Daw N.D. Reminders of past choices bias decisions for reward in humans. *Nat. Commun*. 2017. 8: 15958.
- Bossong M.G., van Hell H.H., Jager G., Kahn R.S., Ramsey N.F., Jansma J.M. The endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fMRI study with (increment)9-tetrahydrocannabinol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1687–1697.

- Böcker K.B., Hunault C.C., Gerritsen J., Kruidenier M., Mensinga T.T., Kenemans J.L.* Cannabinoid modulations of resting state EEG  $\theta$  power and working memory are correlated in humans. *J. Cogn. Neurosci.* 2010. 22: 1906–1916.
- Bragin A., Jandy G., Nadasdy Z., Hetke J., Wise K., Buzsáki G.* Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.* 1995. 15: 47–60.
- Brodkin J., Moerschbaecher J.M.* SR141716A antagonizes the disruptive effects of cannabinoid ligands on learning in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. 282: 1526–1532.
- Broyd S.J., van Hell H.H., Beale C., Yücel M., Solowij N.* Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition – a systematic review. *Biol. Psychiatry* 2016. 79: 557–567.
- Burgess N., Maguire E., O'Keefe J.* The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron.* 2002. 35: 625–641.
- Burggren A.C., Shirazi A., Ginder N., London E.D.* Cannabis effects on brain structure, function, and cognition: considerations for medical uses of cannabis and its derivatives. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2019. 45: 563–579.
- Busquets-Garcia A., Puighermanal E., Pastor A., de la Torre R., Maldonado R., Ozaita A.* Differential role of anandamide and 2-arachidonoylglycerol in memory and anxiety-like responses. *Biol. Psychiatry.* 2011. 70: 479–486.
- Busquets-Garcia A., Desprez T., Metna-Laurent M., Bellocchio L., Marsicano G., Soria-Gomez E.* Dissecting the cannabinergic control of behavior: The where matters. *Bioessays.* 2015. 37: 1215–1225.
- Busquets-Garcia A., Oliveira Da Cruz J.F., Terral G., Pagano Zottola A.C., Soria-Gomez E., Contini A., Martin H., Redon B., Varilh M., Ioannidou C., Drago F., Massa F., Fioramonti X., Trifilieff P., Ferreira G., Marsicano G.* Hippocampal CB<sub>1</sub> receptors control incidental associations. *Neuron.* 2018. 99: 1247–1259. E7.
- Buzsáki G.* Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron.* 2002. 33: 325–340.
- Buzsáki G.* Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat. Neurosci.* 2004. 7: 446–451.
- Buzsáki G.* Rhythms of the brain. New York: Oxford UP. 2006.
- Buzsáki G., Moser E.I.* Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci.* 2013. 16: 130–138.
- Buzsáki G., Watson B.O.* Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012. 14: 345–367.
- Campolongo P., Roozendaal B., Trezza V., Cuomo V., Astarita G., Fu J., McGaugh J.L., Piomelli D.* Fat-induced satiety factor oleoylethanolamide enhances memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2009.106: 8027–8031.
- Cariccio Lanza V., Scionti D., Raffa A., Iori R., Pollastro F., Diomede F., Bramanti P., Trubiani O., Mazzon E.* Treatment of Periodontal Ligament Stem Cells with MOR and CBD Promotes Cell Survival and Neuronal Differentiation via the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19. pii: E2341.
- Castellano C., Rossi-Arnaud C., Cestari V., Costanz M.* Cannabinoids and memory: Animal studies. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003. 2: 3 89–402.
- Cavanagh J.F., Cohen M.X., Allen J.J.* Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *J. Neurosci.* 2009. 29: 98–105.
- Centonze D., Battista N., Rossi S., Mercuri N.B., Finazzi-Agro A., Bernardi G., Calabresi P., Maccarrone M.* A critical interaction between dopamine D2 receptors and endocannabinoids mediates the effects of cocaine on striatal GABAergic transmission. *Neuropsychopharmacology.* 2004. 29: 1488–1497.
- Chang J.W., Niphakis M.J., Lum K.M., Cognetta A.B. 3rd, Wang C., Matthews M.L., Niessen S., Buczynski M.W., Parsons L.H., Cravatt B.F.* Highly selective inhibitors of monoacylglycerol lipase bearing a reactive group that is bioisosteric with endocannabinoid substrates. *Chem. Biol.* 2012. 19: 579–588.
- Chang L., Yakupov R., Cloak C., Ernst T.* Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain.* 2006. 129 (Pt 5): 1096–1112.
- Cheng D., Spiro A.S., Jenner A.M., Garner B., Karl T.* Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J. Alzheimers Dis.* 2014. 42: 1383–1396.
- Choi K., Le T., McGuire J., Xing G., Le T., McGuire J., Xing G., Zhang L., Li H., Parker C.C., Luke R., Johnso L.R., Ursano R.J.* Expression pattern of the cannabinoid receptor genes in the frontal cortex of mood disorder patients and mice selectively bred for high and low fear. *J. Psychiatr. Res.* 2012. 46: 882–889.

- Clendinning J.* Observation on the medicinal properties of *Cannabis sativa* of India. *Med. Chir. Trans.* 1843. 26: 188–210.
- Colangeli R., Pierucci M., Benigno A., Campiani G., Butini S., Di Giovanni G.* The FAAH inhibitor URB597 suppresses hippocampal maximal dentate afterdischarges and restores seizure-induced impairment of short and long-term synaptic plasticity. *Sci Rep.* 2017. 7: 11152.
- Contarini G., Ferretti V., Papaleo F.* Acute Administration of URB597 Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor Prevents Attentional Impairments by Distractors in Adolescent Mice. *Front. Pharmacol.* 2019. 10: 787.
- Constoe P.F., Jones B.C., Chin L.* Delta-9-tetrahydrocannabinol, EEG and behavior: the importance of adaptation to the testing milieu. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1975. 3: 173–177.
- Cooper R.E., Williams E., Seegobin S., Tye C., Kuntsi J., Asherson P.* Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomised-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017. 27: 795–808.
- Crane N.A., Schuster R.M., Fusar-Poli P., Gonzalez R.* Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev.* 2013. 23: 117–137.
- Crane N.A., Schuster R.M., Gonzalez R.* Preliminary evidence for a sex-specific relationship between amount of cannabis use and neurocognitive performance in young adult cannabis users. *J Int Neuropsychol. Soc.* 2013. 19: 1009–1015.
- Cravatt B.F., Giang D.K., Mayfield S.P., Boger D.L., Lerner R.A., Gilula N.B.* Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature.* 1996. 384: 83–87.
- Crean R.D., Crane N.A., Mason B.J.* An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J. Addict. Med.* 2011. 5: 1–8.
- Cristino L., Bisogno T., Di Marzo V.* Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat. Rev.* 2020. 16: 9–28.
- Crunfli F., Vrechi T.A., Costa A.P., Torrão A.S.* Cannabinoid receptor type 1 agonist ACEA improves cognitive deficit on STZ-Induced neurotoxicity through apoptosis pathway and NO modulation, Neurotox. Res. 2019. 35: 516–529.
- Curran H.V., Brignell C., Fletcher S., Middleton P., Henry J.* Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral D9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology.* 2002. 164: 61–70.
- Cuttler C., Spradlin A.* Measuring cannabis consumption: psychometric properties of the Daily Sessions, Frequency, Age of Onset, and Quantity of Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU). *PLoS One* 2017. 12: 1–14.
- Danandeh A., Vozella V., Lim J., Oveisi F., Ramirez G.L., Mears D., Wynn G., Piomelli D.* Effects of fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of trauma-induced long-term anxiety. *Psychopharmacology* 2018. 235: 3211–3221.
- Davies S.N., Pertwee R.G., Riedel G.* Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. *Neuropharmacology.* 2002. 42: 993–1007.
- D'Souza D.C., Cortes-Briones J.A., Ranganathan M., Thurnauer H., Creatura G., Surti T., Planeta B., Neumeister A., Pittman B., Normandin M., Kapinos M., Ropchan J., Huang Y., Carson R.E., Skosnik P.D.* Rapid changes in CB1 receptor availability in cannabis dependent males after abstinence from cannabis. *Biol Psych Cognitive Neuroscience Neuroimaging.* 2016.1: 60–67.
- D'Souza D.C., Ranganathan M., Braley G., Gueorguieva R., Zimolo Z., Cooper T., Perry E., Krystal J.* Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology.* 2008. 33: 2505–2516.
- De Petrocellis L., Nabissi M., Santoni G., Ligresti A.* Actions and regulation of ionotropic cannabinoid receptors. *Adv. Pharmacol.* 2017. 80: 249–289.
- Degenhardt L., Chiu W.T., Sampson N., Kessler R.C., Anthony J.C., Angermeyer M., Bruffaerts R., de Girolamo G., Gureje O., Huang Y., Karam A., Kostyuchenko S., Lepine J.P., Mora M.E., Neumark Y., Ormel J.H., Pinto-Meza A., Posada-Villa J., Stein D.J., Takeshima T., Wells J.E.* Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS medicine.* 2008. 5: e141.
- Delatte M.S., Winsauer P.J., Moerschbaecher J.M.* Tolerance to the disruptive effects of Delta (9)-THC on learning in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002. 74: 129–140.
- de Curtis M., Jefferys J.G.R., Avoli M.* Interictal epileptiform discharges in partial epilepsy: Complex neurobiological mechanisms based on experimental and clinical evidence. In: *Jasper's Basic Mechanisms of The Epilepsies.* Eds: Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M., Olsen R.W., Delgado-Escueta A.V., USA. Oxford: Oxford University Press. 2012. 1–20.

- Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992. 258: 1946–1949.
- Devinsky O., Cross J.H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., Scheffer I.E., Thiele E.A., Wright S.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017. 376: 2011–2020.
- 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.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016. 15: 270–278.
- Devinsky O., Patel A.D., Thiele E.A., Wong M.H., Apleton R., Harden C.L., Greenwood S., Morrison G., Sommerville K.* Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018. 90: e1204–e1211.
- Di Petrosino M.V.S.* Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2007. 18: 129–140.
- Di Iorio, Lupi M., Sarchione F., Matarazzo I., Santacroce R., Petruccelli F., Martinotti G., Di Giannantonio M.* The endocannabinoid system: a putative role in neurodegenerative diseases. *Int. J. High Risk Behav. Addict.* 2013. 2: 100–106.
- Di Marzo V.* Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008. 7: 438–455.
- Di Marzo V.* New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018. 17: 623–639.
- Di Marzo V., Bifulco M., De P.L.* The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. 3: 771–784.
- Di Marzo V., Petrosino S.* Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2007. 18: 129–140.
- Di Marzo V., Wang J. (eds)* The Endocannabinoidome: The World of Endocannabinoids and Related Mediators. Elsevier Academic Press, London. 2015.
- Dinh T.P., Carpenter D., Leslie F.M., Freund T.F., Kato I., Sensi S.L., Kathuria S., Piomelli D.* Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002. 99: 10819–10824.
- dos Santos R.G., Hallak J.E., Leite J.P., Zuardi A.W., Crippa J.A.* Phytocannabinoids and epilepsy. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015. 40: 135–143.
- Dragoi G., Buzsarki G.* Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron*. 2006. 50: 145–157.
- Dregan A., Gulliford M.C.* Is illicit drug use harmful to cognitive functioning in the midadult years? A cohort-based investigation. *Am. J. Epidemiol.* 2012. 175: 218–227.
- Elsohly M.A., Slade D.* Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*. 2005. 78: 539–548.
- Esposito G., De Filippis D., Carnuccio R., Izzo A.A., Iuvone T.* The marijuana component cannabidiol inhibits beta amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/beta-catenin pathway rescue in PC12 cells. *J. Mol. Med. (Berl)* 2006. 84: 253–258.
- Eubanks L.M., Rogers C.J., Beuscher A.E. I.V., Koob G.F., Olson A.J., Dickerson T.J., Dickerson T.J., Janda K.D.* A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol. Pharm.* 2006. 3: 773–777.
- Fagundo A.B., de la Torre R., Jiménez-Murcia S., Agüera Z., Pastor A., Casanueva F.F., Granero R., Bacos R., Botella C., Del Pino-Gutiérrez A., Fernández-Real J.M., Fernández-García J.C., Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., Menchyn J.M., Moragrega I., Rodríguez R., Tárrega S., Tinahones F.J., Fernández-Aranda F.* Modulation of the Endocannabinoids N-Arachidonylethanolamine (AEA) and 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) on Executive Functions in Humans. *PLoS One*. 2013. 8: e66387.
- Fakhfouri G., Ahmadiani A., Rahimian R., Grolla A.A., Moradi F., Haeri A.* WIN55212-2 attenuates amyloidbeta- induced neuroinflammation in rats through activation of cannabinoid receptors and PPAR-gamma pathway. *Neuropharmacology*. 2012. 63: 653–666.
- Fell J., Ludowig E., Rosburg T., Axmacher N., Elger C.E.* Phase-locking within human mediotemporal lobe predicts memory formation. *Neuroimage*. 2008.43: 410–419.
- Ferrer I.* Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Prog. Neurobiol.* 2012. 97: 38–51.
- Fernandez-Serrano M.J., Perez-Garcia M., Schmidt Rio-Valle J., Verdejo-Garcia A.* Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J. Psychopharmacol.* 2010. 24: 1317–1332.

- Fisk J.E., Montgomery C.* Real-world memory and executive processes in cannabis users and non-users. *Journal of Psychopharmacology*, 2008. 22: 727–736.
- Fonken Y.M., Kam J.W.Y., Knight R.T.* A differential role for human hippocampus in novelty and contextual processing: Implications for P300. *Psychophysiology*. 2019. e13400.
- Fontes M.A., Bolla K.I., Cunha P.J., Almeida P.P., Jungerman F., Laranjeira R.R., Laranjeira R.R., Bressan R.A., Lacerda A.L.* Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *The British Journal of Psychiatry*. 2011. 198: 442–447.
- Ford T.C., Hayley A.C., Downey L.A., Parrott A.C.* Cannabis: an overview of its adverse acute and chronic effects and its implications. *Curr. Drug Abuse Rev.* 2018. 10: 6–18.
- Freund T.F., Katona I., Piomelli D.* Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.* 2003. 83: 1017–1066.
- Fried P., Watkinson B., James D., Gray R.* Current and former marijuana use: preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. *Can. Med. Assoc. J.* 2002. 166: 887–891.
- Fridberg D.J., Queller S., Ahn W.Y., Kim W., Bishara A.J., Busemeyer J.R., Busemeyer J.R., Porrino L., Stout J.C.* Cognitive mechanisms underlying risky decision-making in chronic cannabis users. *J. Mathem. Psych.* 2010. 54: 28–38.
- Fusar-Poli P., Crippa J.A., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Allen P., Martin-Santos R., Seal M., Surguladze S.A., O'Carroll C., Atakan Z., Zuardi A.W., McGuire P.K.* Distinct effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009. 66: 95–105.
- Galiegue S., Mary S., Marchand J., Dussosoy D., Carriere D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P.* Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur. J. Biochem.* 1995. 232: 54–61.
- Gaoni Y., Mechoulam R.* Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964. 86, 1646–1647.
- Garcia-Arencibia M., Gonzalez S., De Lago E., Ramos J.A., Mechoulam R., Fernandez-Ruiz J.* Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res.* 2007. 1134: 162–170.
- Garcia-Gutierrez M.S., Ortega-Alvaro A., Busquets-Garcia A., Pürez-Ortiz J.M., Caltana L., Ricatti M.J., Brusco A., Maldonado R., Manzanares J.* Synaptic plasticity alterations associated with memory impairment induced by deletion of CB2 cannabinoid receptors. *Neuropharmacology*. 2013. 73: 388–396.
- Giacoppo S., Pollastro F., Grassi G., Bramanti P., Mazzon E.* Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. *Fitoterapia*. 2017. 116: 77–84.
- Goffin K., Van Paesschen W., Van Laere K.* In vivo activation of endocannabinoid system in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain*. 2011. 134: 1033–1040.
- Gonzalez R., Schuster R.M., Crane N.A., Martin E.M., Vassileva J.* Decision-Making Performance Influences the Relationship between Amount of Cannabis Use and its Negative Consequences. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2013. 35: 573–583.
- Goonawardena A.V., Sesay J., Sexton C.A., Riedel G., Hampson R.E.* Pharmacological elevation of anandamide impairs short-term memory by altering the neurophysiology in the hippocampus. *Neuropharmacology* 2011. 61: 1016–1025.
- Grant J.E., Chamberlain S.R., Schreiber L., Odlaug B.L.* Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011. 121: 159–162.
- Cristino L., Bisogno T., Di Marzo V.* Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat. Rev.* 2020. 16: 9–28.
- Grotenhermen F.* Cannabinoids. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2005 4: 507–530.
- Gruber S.A., Rogowska J., Yurgelun-Todd D.A.* Altered affective response in marijuana smokers: an fMRI study. *Drug Alcohol Depend.* 2009. 105: 139–153.
- Gruber S.A., Dahlgren M.K., Sagar K.A., Gonenc A., Norris L., Cohen B.M., Ongur D., Lewandowski K.E.* Decrease Cingulate Cortex activation during cognitive control processing in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2017. 213: 86–95.
- Gruber S.A., Sagar K.A.* Marijuana on the mind? The impact of marijuana on cognition, brain structure, and brain function, and related public policy implications. *Policy Insights Behav. Brain Sci.* 2017. 4: 104–111.
- Gruber S.A., Sagar K.A., Dahlgren M.K., Racine M.T., Smith R.T., Lukas S.E.* Splendor in the grass? A pilot study assessing the impact of medical marijuana

- na on executive function. *Front. Pharmacol.* 2016. 7: 355.
- Gruber S.A., Sagar K.A., Dahlgren M.K., Gonenc A., Smith R.T., Lambros A.M., Cabrera K.B., Lukas S.E.* The Grass Might Be Greener: Medical Marijuana Patients Exhibit Altered Brain Activity and Improved Executive Function after 3 Months of Treatment *Front. Pharmacol.* 2018. 8: 983.
- Guzman M.* The Grass Might Be Greener: Medical Marijuana Patients Exhibit Altered Brain Activity and Improved Executive Function after 3 Months of Treatment. Effects on cell viability, *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005. 168: 627–642.
- Haghani M., Shabani M., Javan M., Motamedi F., Janahmadi M.* CB1 cannabinoid receptor activation rescues amyloid beta-induced alterations in behaviour and intrinsic electrophysiological properties of rat hippocampal CA1 pyramidal neurones. *Cell Physiol. Biochem.* 2012. 29: 391–406.
- Hampson R.E., Deadwyler S.A.* Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci.* 1999. 65: 715–723.
- Hampson R.E., Deadwyler S.A.* Cannabinoids reveal the necessity of hippocampal neural encoding for short-term memory in rats. *J. Neurosci.* 2000. 20: 8932–8942.
- Hanson K.L., Winward J.L., Schweinsburg A.D., Medina K.L., Brown S.A., Tapert S.F.* Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addictive Behaviors*, 2010. 35: 970–976.
- Hardingham G.E., Bading H.* Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. 11: 682–696.
- Harding I.H., Solowij N., Harrison B., Takagi M., Lorenzetti V., Lubman D.I., Seal M.L., Pantelis C., Ycel M.* Functional connectivity in brain networks underlying cognitive control in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2012. 37: 1923–1933.
- Hardy J.* The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J. Neurochem.* 2009. 110: 1129–1134.
- Hardy J., Selkoe D.J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002. 297: 353–356.
- Harris K.D., Csicsvari J., Hirase H., Dragoi G., Buzsáki G.* Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature.* 2003. 424: 552–556.
- Hart C.L., Ilan A.B., Gevins A., Gunderson E.W., Role K., Colley J., Foltin R.W.* Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior.* 2010. 96: 333–341.
- Harvey M.A., Sellman J.D., Porter R.J., Frampton C.M.* The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug and Alcohol Review.* 2007. 26: 309–319.
- Hasanein P., Far M.T.* Pharmacology, biochemistry and behavior effects of URB597 as an inhibitor of fatty acid amide hydrolase on WIN55, 212-2-induced learning and memory deficits in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015. 131: 130–135.
- Hasumi T., Fukushima T., Haisa T., Yonemitsu T., Waragai M.* Focal dural arteriovenous fistula (DAVF) presenting with progressive cognitive impairment including amnesia and alexia. *Intern. Med.* 2007. 46: 1317–1320.
- Hebert-Chatelain E., Desprez T., Serrat R., Bellocchio L., Soria-Gomez E., Busquets-Garcia A., Pagano Zotola A.C., Delamarre A., Cannich A., Vincent P., Varilh M., Robin L.M., Terral G., Garcia-Fernandez M.D., Colavita M., Mazier W., Drago F., Puente N., Reguero L., Elezgarai I., Dupuy J.W., Costa D., Lopez-Rodriguez M.L., Barreda-Gymez G., Massa F., Grandes P., Bünard G., Marsicano G.* A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature.* 2016. 539 (7630): 555–559.
- Hergenrather J.* Cannabis and Dementia. Columbus, OH: Cannabis Expertise. 2017.
- Hermann D., Sartorius A., Welzel H., Walter S., Skopp G., Ende G., Mann K.* Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. *Biological Psychiatry.* 2007. 61: 1281–1289.
- Hindocha C., Freeman T.P., Schafer G., Gardener C., Das R.K., Morgan C.J.A. Curran H.V.* Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. 25: 325–334.
- Hill M.N., Patel S., Carrier E.J., Rademacher D.J., Ormerod B.K., Hillard C.J., Gorzalka B.B.* Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology.* 2005. 30: 508–515.
- Hillen J.B., Soulsby N., Alderman C., Caughey G.E.* Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Therapeutic advances in drug safety.* 2019. 10: 1–23.

- Hirvonen J., Goodwin R.S., Li C.T., Terry G.E., Zoghbi S.S., Morse C., Pike V.W., Volkow N.D., Huestis M.A., Innis R.B.* Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol. Psychiatry*. 2012. 17: 642–649.
- Holter S.M., Kallnik M., Wurst W., Marsicano G., Lutz B., Wojtak C.T.* Cannabinoid CB1 receptor is dispensable for memory extinction in an appetitively-motivated learning task. *Eur. J. Pharmacol.* 2005. 510: 69–74.
- Hooper S.R., Woolley D., De Bellis M.D.* Intellectual, neurocognitive, and academic achievement in abstinent adolescents with cannabis use disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014. 231: 1467–1477.
- Horton K.A., Goonawardena A.V., Sesay J., Howlett A.C., Hampson R.E.* Systemic Blockade of the CB<sub>1</sub> Receptor Augments Hippocampal Gene Expression Involved in Synaptic Plasticity but Perturbs Hippocampus-Dependent Learning Task. *Cannabis Cannabinoid. Res.* 2019. 13. 4: 33–41.
- Howlett A.C.* Cannabinoids: Handbook of Experimental Pharmacology (ed. Pertwee R.G.) 2005. 53–79. Springer, Berlin.
- Howlett A.C.* The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002. 68–69: 619–631.
- Ilan A.B., Smith M.E., Gevins A.* Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004. 176: 214–222.
- Izzo A.A., F. Borrelli R., Capasso R., Di Marzo V., Mechoulam R.* Nonpsychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009. 30: 515–527.
- Iuvone T., Esposito G., Esposito R., Santamaria R., Di Rosa M., Izzo A.A.* Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on b-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J. Neurochem.* 2004. 89: 134–141.
- Jacobsen L.K., Mencl W.E., Westerveld M., Pugh K.R.* Impact of cannabis use on brain function in adolescents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004. 1021: 384–390.
- Jacobsen L.K., Pugh K.R., Constable R.T., Westerveld M., Mencl W.E.* Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdrawal in abstinent adolescent cannabis users. *Biol. Psychiatry*, 2007. 61: 31–40.
- Jager G., Bloc R.I., Luijten M., Ramsey N.F.* Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *J. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010. 49: 561–572, 572 e561–563.
- Johnson D.E., Heald S.L., Dally R.D., Janis R.A.* Isolation, identification and synthesis of an endogenous arachidonic amide that inhibits calcium channel antagonist 1,4-dihydropyridine binding. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 1993. 48: 429–437.
- Jung K.M., Clapper J.R., Fu J., D'Agostino G., Guijarro A., Thongkham D., Avanesian A., Astarita G., DiPatrizio N.V., Frontini A., Cinti S., Diano S., Piomelli D.* 2-arachidonoylglycerol signaling in forebrain regulates systemic energy metabolism. *Cell Metab.* 2012. 15: 299–310.
- Kalant H.* Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2004. 28: 849–863.
- Kano M., Ohno-Shosaku T., Hashimoto Y. Uchigashima M., Watanabe M.* Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 2009. 89: 309–380.
- Katona I., Freund T.F.* Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat. Med.* 2008. 14: 923–930.
- Khaspekov L.G., Brenz-Verca M.S., Frumkina L.E., Hermann H., Marsicano G., Lutz B.* Involvement of brain-derived neurotrophic factor in cannabinoid receptor-dependent protection against excitotoxicity. *Eur. J. Neurosci.* 2004. 19: 1691–1698.
- Kiroi V.N., Choraian O.G.* The neuronal ensembles of the brain. *Usp. Fiziol. Nauk.* 2000: 31: 23–38.
- Klein T.W.* Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.* 2005. 5: 400–411.
- Krook-Magnuson E., Armstrong C., Oijala M., Soltesz I.* On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nature Commun.* 2013. 4: 1376.
- Kroon E., Kuhns L., Hoch E., Cousijn J.* Heavy cannabis use, dependence and the brain: a clinical perspective. *Addiction*. 2020. 115: 559–572.
- Kruk-Slomka M., Biala G.* CB1 receptors in the formation of the different phases of memory-related processes in the inhibitory avoidance test in mice. *Behav. Brain Res.* 2016. 301: 84–95.
- Kuhnert S., Meyer C., Koch M.* Involvement of cannabinoid receptors in the amygdala and prefrontal cortex of rats in fear learning, consolidation, retrieval and extinction. *Behav. Brain Res.* 2013. 250: 274–284.

- Lane S.D., Cherek D.R., Tcheremissine O.V., Lieving L.M., Pietras C.J. Acute marijuana effects on human risk taking. *Neuropsychopharmacology*. 2005. 30: 800–809.
- Lane S.D., Cherek D.R., Tcheremissine O.V., Steinberg J.L., Sharon J.L. Response perseveration and adaptation in heavy marijuana-smoking adolescents. *Addict. Behav.* 2007. 32: 977–990.
- Laspada N., Delker E., Blanco E., Encina P., Caballero G., Delva J., Burrows R., Lozoff B., Gahagan S. Marijuana use associated with worse verbal learning and delayed recall in a sample of young adults. *Rev. Med. Chil.* 2019. 147: 206–211.
- Lavolette S.R., Lipski W.J., Grace A.A. A subpopulation of neurons in the medial prefrontal cortex encodes emotional learning with burst and frequency codes through a dopamine D4 receptor-dependent basolateral amygdala input. *J. Neurosci.* 2005. 25: 6066–6075.
- Lavolette S.R., Grace A.A. Cannabinoids potentiate emotional learning plasticity in neurons of the medial prefrontal cortex through basolateral amygdala inputs. *J. Neurosci.* 2006. 26: 6458–6468.
- Lega B., Dionisio S., Bingaman W., Naj I., Gonzalez-Martinez J. The gamma band effect for episodic memory encoding is absent in epileptogenic hippocampi. *Clin. Neurophysiol.* 2015. 126, 866–872.
- Lichtman A.H., Varvel S.A., Martin B.R. Endocannabinoids in cognition and dependence. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2002. 66: 269–285.
- Lisdahl K.M., Wright N.E., Kirchner-Medina C., Maple K.E., Shollenbarger S. Considering cannabis: the effects of regular cannabis use on neurocognition in adolescents and young adults. *Curr. Addict. Rep.* 2014. 1: 144–156.
- Lisman J.E., Jensen O. The theta-gamma neural code. *Neuron*. 2013. 77, 1002–1016.
- Ludanyi A., Eross L., Czirjak S., Vajda J., Halasz P., Watanabe M., Palkovits M., Magloczky Z., Freund T.F., Katona I. Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. *J. Neurosci.* 2008. 28: 2976–2990.
- Lyketsos C.G., Garrett E., Liang K.Y., Anthony J.C. Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. *Am J Epidemiol.* 1999. 149: 794–800.
- Lutz B., Marsicano G. *Encyclopedia of Neuroscience* (eds Squire L.R.): 963–975. Elsevier, 2009.
- Magloczky Z., Freund T.F. Impaired and repaired inhibitory circuits in the epileptic human hippocampus. *Trends Neurosci.* 2005. 28: 334–340.
- Magloczky Z., Toth K., Karlocai R., Nagy S., Eross L., Czirjak S., Vajda J., Rasonyi G., Kelemen A., Juhos V., Halasz P., Mackie K., Freund T.F. Dynamic changes of CB1-receptor expression in hippocampi of epileptic mice and humans. *Epilepsia*. 2010. 51 (S3): 115–120.
- Mallet P.E., Beninger R.J. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta-9-tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology*. 1998. 140: 11–19.
- Malkov A.E., Shubina L.V., Kitchigina V.F. Effects of Endocannabinoid-Related Compounds on the Activity of Septal and Hippocampal Neurons in a Model of Kainic Neurotoxicity: Study Ex Vivo. *Opera Med. Physiol.* 2018. 4: 23–34.
- Mandelbaum D.E., de la Monte S.M. Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed. *Pediatr Neurol.* 2017. 66: 12–20.
- Manuel I., Gonzalez de San Roman E., Giralt M.T., Ferrer I., Rodriguez-Puertas R. Type-1 cannabinoid receptor activity during Alzheimer's disease progression. *J. Alzheimers Dis.* 2014. 42: 761–766.
- Marsicano G., Goodenough S., Monory K., Hermann H., Eder M., Cannich A., Azad S.C., Cascio M.G., Gutierrez S.O., van der Stelt M., Lopez-Rodriguez M.L., Casanova J.-L., Schutz G., Zieglgansberger W., Di Marzo V., Behl C., Lutz B. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*. 2003. 302: 84–88.
- Marsicano G., Wotjak C.T., Azad S.C., Bisogno T., Rammes G., Cascio M.G., Hermann H., Tang J., Hofmann C., Zieglgansberger W., Di Marzo V., Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*. 2002. 1: 530–534.
- Martin-Moreno A.M., Brera B., Spuch C., Carro E., Garcia-Garcia L., Delgado M., Pozo M.A., Innamorato N.G., Cuadrado A., de Ceballos M.L. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers  $\beta$ -amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *J. Neuroinflammation*. 2012. 9: 8.
- Mason B.J., Crean R., Goodell V., Light J.M., Quello S., Shadan F., Buffkins K., Kyle M., Adusumalli M., Begovic A., Rao S. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology*. 2012. 37: 1689–1698.

- Mason N.L., Theunissen E.L., Hutten N.R.P.W., Tse D.H.Y., Toennes S.W., Jansen J.F.A., Stiers P., Ramaekers J.G.* Reduced responsiveness of the reward system is associated with tolerance to cannabis impairment in chronic users. *Addict. Biol.* 2019. 22: e12870.
- Mato S., Pazos A.* Influence of age, postmortem delay and freezing storage period on cannabinoid receptor density and functionality in human brain. *Neuropharmacology* 2008.46: 716–726.
- Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of a cloned cDNA. *Nature.* 1990. 346: 561–564.
- Mazzola C., Medalie J., Scherma M., Panlilio L.V., Solinas M., Tanda G., Drago F., Cadet J.L., Goldberg S.R., Yasar S.* Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition enhances memory acquisition through activation of PPAR-alpha nuclear receptors. *Learn. Mem.* 2009. 16: 332–337.
- McHale S., Hunt N.* Executive function deficits in short-term abstinent cannabis users. *Human Psychopharmacology.* 2008. 23: 409–415.
- Mechoulam R.* Marijuana chemistry. *Science.* 1970. 168 (3936): 1159–1166.
- Mechoulam R., Shvo Y., Hashish I.* The structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963. 19: 2073–2078.
- Mechoulam R., Peters M., Murillo-Rodriguez E., Hanus L.O.* Cannabidiol—recent advances. *Chemistry & Biodiversity.* 2007. 4: 1678–1692.
- Medina K.L., Hanson K.L., Schweinsburg A.D., Cohen-Zion M., Nagel B.J., Tapert S.F.* Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J. Internat. Neuropsychol. Society,* 2007. 13: 807–820.
- Meier M.H., Caspi A., Ambler A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S.E. McDonald K., Ward A., Poulton R., Moffitt T.E.* Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012. 109: E2657–E2664.
- Mikheeva I.B., Shubina L., Matveeva N., Pavlik L.L., Kitchigina V.F.* Fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 may protect against kainic acid-induced damage to hippocampal neurons: Dependence on the degree of injury. *Epilepsy Res.* 2017. 137: 84–94.
- Milton N.G.* Anandamide and noladin ether prevent neurotoxicity of the human amyloid-beta peptide. *Neurosci. Lett.* 2002. 332: 127–130.
- Khan M.I., Sobocicka A.A., Czarnecka A.M., Kry M., Botta B., Szczylik C.* The Therapeutic Aspects of the Endocannabinoid System (ECS) for Cancer and their Development: From Nature to Laboratory. *Curr. Pharm. Des.* 2016. 22: 1756–1766.
- Mokrysz C., Landy R., Gage S., Munafm M., Roiser J., Curran H.* Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *J Psychopharmacol.* 2016. 30: 159–168.
- Monory K., Polack M., Remus A., Lutz B., Korte M.* Cannabinoid CB1 receptor calibrates excitatory synaptic balance in the mouse hippocampus. *J. Neurosci.* 2015. 35: 3842–3850.
- Montgomery C., Seddon A.L., Fisk J.E., Murphy P.N., Jansari A.* Cannabis-related deficits in real-world memory. *Human Psychopharmacology.* 2012. 27: 217–225.
- Morales M., Wang S.D., Diaz-Ruiz O., Jho D.H.* Cannabinoid CB1 receptor and serotonin 3 receptor subunit A (5-HT3A) are co-expressed in GABA neurons in the rat telencephalon. *J. Comp. Neurol.* 2004. 468: 205–216.
- Morena M., Roozendaal B., Trezza V., Ratano P., Peloso A., Hauer D., Atsak P., Trabace L., Vincenzo C., McGaugh J.L., Schelling G., Campolongo P.* Endogenous cannabinoid release within prefrontal-limbic pathways affects memory consolidation of emotional training. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2014. 111: 18333–18338.
- Morin J.F.G., Afzali M.H., Bourque J., Stewart S.H., Séguin J.R., O’Leary-Barrett M., Conrod P.J.* A population-based analysis of the relationship between substance use and adolescent cognitive development. *Am. J. Psychiatry.* 2019. 176: 98–106.
- Morgan C.J., Gardener C., Schafer G., Swan S., Demarchi C., Freeman T. P., Warrington P., Rupasinghe I., Ramoutar A., Tan N., Wingham G., Lewis S., Curran H.V.* Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol. Med.* 2012. 42: 391–400.
- Morgan C.J., Schafer G., Freeman T.P., Curran H.V.* Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *The British J. Psychiatry.* 2010. 197: 285–290.
- Moreau J.J.* Duhachish et de l’alienation mentale: Etudes psychologiques 34, Paris: Libraire de Roxten, Maison Paris, 1845.
- Moreira F.A., Lutz B.* The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict. Biol.* 2008. 13: 196–212.
- Morena M., Campolongo P.* The endocannabinoid system: An emotional buffer in the modulation of

- memory function. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. 112: 30–43.
- Morrison B.J., Thatcher K.* Overpopulation effects on social reduction of emotionality in the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1969. 69: 658–662.
- Mouro F.M., Ribeiro J.A., Sebastizo A.M., Dawson N.* Chronic, intermittent treatment with a cannabinoid receptor agonist impairs recognition memory and brain network functional connectivity. *J. Neurochem.* 2018. 147: 71–83.
- Mouro F.M., Batalha V.L., Ferreira D.G., Coelho J.E., Baqi Y., Muller C.E., Lopes L.V., Ribeiro J.A., Sebastião A.M.* Chronic and acute adenosine A<sub>2A</sub> receptor blockade prevents long-term episodic memory disruption caused by acute cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor activation. *Neuropharmacology.* 2017. 117: 316–327.
- Murphy M., Mills S., Winstone J., Leishman E., Wager-Miller J., Bradshaw H., Mackie K.* Chronic adolescent  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol treatment of male mice leads to long-term cognitive and behavioral dysfunction, which are prevented by concurrent cannabidiol treatment. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017. 2: 235–246.
- Navarrete M., Araque A.* Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication. *Neuron.* 2008. 58: 883–893.
- Navarro G., Morales P., Rodríguez-Cueto C., Fernández-Ruiz J., Jagerovic N., Franco R.* Targeting cannabinoid CB<sub>2</sub> receptors in the central nervous system. Medicinal chemistry approaches with focus on neurodegenerative disorders. *Front. Neurosci.* 2016. 10: 406.
- Nestor L., Roberts G., Garavan H., Hester R.* Deficits in learning and memory: parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *NeuroImage.* 2008. 40: 1328–1339.
- Niesink R.J.M., van Laar M.W.* Does Cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? *Front. Psychol.* 2013. 4: 1–8.
- Okamoto Y., Morishita J., Tsuboi K., Tonai T., Ueda N.* Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. *J. Biol. Chem.* 2004. 279: 5298–5305.
- Pacher P., Batkai S., Kunos G.* The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 2006. 58: 389–462.
- Padula C.B., Schweinsburg A.D., Tapert, S.F.* Spatial working memory performance and fMRI activation interaction in abstinent adolescent marijuana users. *Psychology of Addictive Behaviors.* 2007. 21: 478–487.
- Pamplona F.A., Prediger R.D., Pandolfo P., Takahashi R.N.* The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212–2 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats. *Psychopharmacology.* 2006. 188: 641–649.
- Pamplona F.A., Takahashi R.N.* WIN 55212–2 impairs contextual fear conditioning through the activation of CB<sub>1</sub> cannabinoid receptors. *Neurosci. Lett.* 2006. 397: 88–92.
- Panlilio L.V., Thorndike E.B., Nikas S.P., Alapafuja S.O., Bandiera T., Cravatt B.F., Mascia P., Bandiera T., Armirotti A., Bertorelli R., Chefer S.I., Barnes C., Yasar S., Piomelli D., Goldberg S.R.* Effects of fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors on working memory in rats. *Psychopharmacology* 2016. 233: 1879–1888.
- Panza F., Lozupone M., Seripa D., Imbimbo B.P.* Amyloid- $\beta$  immunotherapy for Alzheimer disease: Is it now a long shot? *Ann Neurol.* 2019a. 85: 303–315.
- Panza F., Lozupone M., Logroscino G., Imbimbo B.P.* A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat. Rev.* 2019a, 15: 73–88.
- Panza F., Lozupone M., Watling M., Imbimbo B.P.* Do BACE inhibitor failures in Alzheimer patients challenge the amyloid hypothesis of the disease? *Expert. Rev. Neurother.* 2019b. 19: 599–602.
- Parkes S.L., Westbrook R.F.* Role of the basolateral amygdala and NMDA receptors in higher-order conditioned fear. *Rev Neurosci.* 2011. 22: 317–333.
- Paronis C.A., Nikas S.P., Shukla V.G., Makriyannis A.*  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol acts as a partial agonist/antagonist in mice. *Behav. Pharmacol.* 2012. 23: 802–805.
- Pellati F., Brighenti V., Sperlea J., Marchetti L., Bertelli D., Benvenuti S.* New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in Cannabis sativa L. (hemp). *Mol. Basel. Switz.* 2018. 23.
- Pertwee R.G.* Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015. 231: 1–37.
- Piomelli D.* The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. 4: 873–884.
- Pistis M., Muntoni A.L., Pillolla G., Gessa G.L.* Cannabinoids inhibit excitatory inputs to neurons in the shell of the nucleus accumbens: an in vivo electrophysiological study. *Eur J Neurosci* 2002. 15: 1795–1802.
- Post J.M., Loch S., Lerner R., Remmers F., Lomazzo E., Lutz B., Bindila L.* Antiepileptogenic Effect of Subchronic Palmitoylethanolamide Treatment in a Mouse Model of Acute Epilepsy. *Frontiers Mol. Neurosci.* 2018. 11: 67.

- Przybylski J., Sara S.J.* Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behav. Brain Res.* 1997. 84: 241–246.
- Puighermanal E., Marsicano G., Busquets-Garcia A., Lutz B., Maldonado R., Ozaita A.* Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat. Neurosci.* 2009. 12: 1152–1158.
- Querfurth H.W., La Ferla F.M.* Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010. 362: 329–344.
- Ramaekers J.G., Theunissen E.L., de Brouwer M., Toennes S.W., Moeller M.R., Kauert G.* Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology.* 2011. 214: 391–401.
- Ramirez B.G., Blázquez C., Gymez del Pulgar T., Guzman M., de Ceballos M.L.* Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J. Neurosci.* 2005. 25: 1904–1913.
- Ranganathan M., D'Souza D.C.* The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology.* 2006. 188: 425–444.
- Ratano P., Palmery M., Trezza V., Campolongo P.* Cannabinoid modulation of memory consolidation in rats: beyond the role of cannabinoid receptor subtype 1. *Front. Pharmacol.* 2017. 8: 200.
- Ratano P., Petrella C., Forti F., Passeri P.P., Morena M., Palmery M., Trezza V., Severini C., Campolongo P.* Pharmacological inhibition of 2-arachidonoyl-glycerol hydrolysis enhances memory consolidation in rats through CB2 receptor activation and mTOR signaling modulation. *Neuropharmacology.* 2018. 138: 210–218.
- Reibaud M., Obinu M.C., Ledent C., Parmentier M., Buhme G.A., Imperato A.* Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol.* 1999. 379 (1): R1–2.
- Rivera P., Bindila L., Pastor A., Perez-Martin M., Pavyn F.J., Serrano A., De La Torre R., Lutz B., De Fonseca F.R., Suarez J.* Pharmacological blockade of the fatty acid amide hydrolase (FAAH) alters neural proliferation, apoptosis and gliosis in the rat hippocampus, hypothalamus and striatum in a negative energy context. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. 9: 98.
- Robbe D., Buzsáki G.* Alteration of theta timescale dynamics of hippocampal place cells by a cannabinoid is associated with memory impairment. *J. Neurosci.* 2009. 29: 12597–12605.
- Robin L.M., Oliveira da Cruz J.F., Langlais V.C., Martin-Fernandez M., Metna-Laurent M., Busquets-Garcia A., Bellocchio L., Soria-Gomez E., Papouin T., Varilh M., Sherwood M.W., Belluomo I., Balcells G., Matias I., Bosier B., Drago F., Van Eeckhaut A., Smolders I., Georges F., Araque A., Panatier A., Oliet S.H.R., Marsicano G.* Astroglial CB<sub>1</sub> Receptors Determine Synaptic D-Serine Availability to Enable Recognition Memory. *Neuron.* 2018. 98: 935–944.e5.
- Rogeberg O.* Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013. 110: 4251.
- Romigi A., Bari M., Placidi F., Marciani M.G., Malaponti M., Torelli F., Izzi F., Prosperetti C., Zannino S., Corte F., Chiaromonte C., Maccarrone M.* Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2010. 51: 768–772.
- Russo E.B.* Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br. J. Pharmacol.* 2011. 163: 1344–1364.
- Russo E.B.* Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front. Integr. Neurosci.* 2018. 12: 51.
- Russo E.B.* Cannabis and epilepsy: an ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav.* 2017a. 70: 292–297.
- Russo E.B.* History of cannabis as medicine: nineteenth century irish physicians and correlations of their observations to modern research, in *Cannabis Sativa L. Botany and Biotechnology*, eds S. Chanda, H. Lata and M. Elsohly (Switzerland: Springer International Publishing), (2017b). 63–78.
- Sagar K.A., Gruber S.A.* Interactions between recreational cannabis use and cognitive function: lessons from functional magnetic resonance imaging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019. 1451: 42–70.
- Sara S.J.* Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem.* 2000. 7: 73–84.
- Scheggia D., Zamberletti E., Realini N., Mereu M., Contarini G., Ferretti V., Managò F., Margiani G., Brunoro R., Rubino T., De Luca M.A., Piomelli D., Parolaro D., Papaleo F.* Remote memories are enhanced by COMT activity through dysregulation of the endocannabinoid system in the prefrontal cortex. *Mol. Psychiatry.* 2018. 25: 2529–2541.
- Schoeler T., Bhattacharyya S.* The effect of cannabis use on memory function: an update. *Subst. Abuse Rehabil.* 2013. 4: 11–27.
- Scholes-Balog K.E., Martin-Iverson M.T.* Cannabis use and sensorimotor gating in patients with schizo-

- phrenia and healthy controls. *Human Psychopharmacology*. 2011. 26: 373–385.
- Schweinsburg A.D., Brown S.A., Tapert S.F.* The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Current Drug Abuse Reviews*. 2008. 1: 99–111.
- Schweinsburg A.D., Schweinsburg B.C., Medina K.L., McQueeney T., Brown S.A., Tapert S.F.* The influence of recency of use on fMRI response during spatial working memory in adolescent marijuana users. *J. Psychoactive Drugs*. 2010. 42: 401–412.
- Schuster R.M., Gilman J., Schoenfeld D., Evenden J., Hareli M., Ulysse C., Nip E., Hanly A., Zhang H., Evins A.E.* One Month of Cannabis Abstinence in Adolescents and Young Adults Is Associated With Improved Memory. *J. Clin. Psychiatry*. 2018. 79 (6). pii: 17m11977.
- Scott J.C., Wolf D.H., Calkins M.E., Bach E.C., Weidner J., Ruparel K., Moore T.M., Jones J.D., Jackson C.T., Gur R.E., Gur R.C.* Cognitive functioning of adolescent and young adult cannabis users in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Psychol. Addict. Behav*. 2017. 31: 423–434.
- Scott J.C., Slomiak S.T., Jones J.D., Rosen A.F.G., Moore T.M., Gur R.C.* Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018. 75: 585–595.
- Scott J.C., Rosen A.F.G., Moore T.M., Roalf D.R., Satterthwaite T.D., Calkins M.E., Ruparel K., Gur R.E., Gur R.C.* Cannabis use in youth is associated with limited alterations in brain structure. *Neuropsychopharmacology*. 2019. 44: 1362–1369.
- Scuderi C., Esposito G., Blasio A., Valenza M., Arietti P., Steardo L.Jr., Carnuccio R., De Filippis D., Petrosino S., Iuvone T., Di Marzo V., Steardo L.* Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by  $\beta$ -amyloid peptide. *J. Cell Mol. Med*. 2011. 15: 2664–2674.
- Shimasue K., Urushidani T., Hagiwara M., Nagao T.* Effects of anandamide and arachidonic acid on specific binding of (+)-PN200-110, diltiazem and (–)-desmethoxyverapamil to L-type Ca<sup>2+</sup> channel. *Eur. J. Pharmacol*. 1996. 296: 347–350.
- Shubina L., Aliev R., Kitchigina V.* Attenuation of kainic acid-induced status epilepticus by inhibition of endocannabinoid transport and degradation in guinea pigs. *Epilepsy Res*. 2015. 111: 33–44.
- Shubina L., Aliev R., Kitchigina V.* Endocannabinoid-dependent protection against kainic acid-induced long-term alteration of brain oscillations in guinea pigs. *Brain Res*. 2017. 1661: 1–14.
- Sokolic L., Long L.E., Hunt G.E., Arnold J.C., McGregor I.S.* Disruptive effects of the prototypical cannabinoid  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and the fatty acid amide inhibitor URB-597 on go/no-go auditory discrimination performance and olfactory reversal learning in rats. *Behav Pharmacol*. 2011. 22: 191–202.
- Solowij N., Jones K.A., Rozman M.E., Davis S.M., Ciarrochi J., Heaven P.C., Lubman D.I., Yücel M.* Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011. 216: 131–144.
- Solowij N., Michie P.T.* Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with endophenotypes of schizophrenia? *J. Psychiatry Neurosci*. 2007. 32: 30–52.
- Solowij N., Pesa N.* Cognitive abnormalities and cannabis use. *Rev. Bras. Psiquiatria*. 2010. 32: S31–S40. University Press. pp. 91–102.
- Solowij N., Pesa N.* Cannabis and cognition: Short and long-term effects. In: Castle D., Murray R., D’Souza D.C., editors. *Marijuana and Madness*. 2012: 2nd ed. Cambridge: Cambridge. University Press, pp. 91–102.
- Stone J.M., Morrison P.D., Nottage J., Bhattacharyya S., Feilding A., McGuire P.K.* Delta-9-tetrahydrocannabinol disruption of time perception and of self-timed actions. *Pharmacopsychiatry*. 2010. 43: 236–237.
- Su S.H., Wang Y.Q., Wu Y.F., Wang D.P., Lin Q., Hai J.* Cannabinoid receptor agonist WIN55,212-2 and fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 may protect against cognitive impairment in rats of chronic cerebral hypoperfusion via PI3K/AKT signaling. *Behav. Brain Res*. 2016. 313: 334–344.
- Sugarman D.E., Poling J., Sofuoglu M.* The safety of modafinil in combination with oral 9-tetrahydrocannabinol in humans. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 2011. 98: 94–100.
- Suleymanova E.M., Borisova M.A., Vinogradova L.V.* Early endocannabinoid system activation attenuates behavioral impairments induced by initial impact but does not prevent epileptogenesis in lithium-pilocarpine status epilepticus model. *Epilepsy Behav*. 2019. 92: 71–78.
- Suleymanova E.M., Shangaraeva V.A., van Rijn C.M., Vinogradova L.V.* The cannabinoid receptor agonist WIN55.212 reduces consequences of status epilepticus in rats. *Neuroscience*. 2016. 334: 191–200.
- Suliman N.A., Taib C.N.M., Moklas M.A.M., Basir R.* Delta-9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) Induce

- Neurogenesis and Improve Cognitive Performances of Male Sprague Dawley Rats. *Neurotox Res.* 2018. 33: 402–411.
- Suzuki A., Josselyn S.A., Frankland P.W., Masushige S., Silva A.J., Kida S.* Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J. Neurosci.* 2004. 24: 4787–4795.
- Tait R.J., Mackinnon A., Christensen H.* Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. *Addiction.* 2011. 106: 2195–2203.
- Tagliaferro P., Javier Ramos A., Onaivi E.S., Evrard S.G., Lujilde J., Brusco A.* Neuronal cytoskeleton and synaptic densities are altered after a chronic treatment with the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2. *Brain Res.* 2006. 1085: 163–176.
- Takahashi R.N., Pamplona F.A., Fernandes M.S.* The cannabinoid antagonist SR141716A facilitates memory acquisition and consolidation in the mouse elevated T-maze. *Neurosci. Lett.* 2005. 380: 270–275.
- Tanveer R., Gowran A., Noonan J., Keating S.E., Bowie A.G., Campbell V.A.* The endocannabinoid, anandamide, augments Notch-1 signaling in cultured cortical neurons exposed to amyloid-beta and in the cortex of aged rats. *J. Biol. Chem.* 2012. 287: 34709–34721.
- Terranova J.P., Storme J.J., Lafon N., Perio A., Rinaldi-Carmona M., Le Fur G., Soubrie P.* Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. *Psychopharmacology.* 1996. 126: 165–172.
- Theunissen E.L., Hutten N.R.P.W., Mason N.L., Toennes S.W., Kuypers K.P.C., Ramaekers J.G.* Neurocognition and Subjective Experience Following Acute Doses of the Synthetic Cannabinoid JWH-018: Responders Versus Nonresponders. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019. 4: 51–61.
- Tinklenberg J.R., Melges F.T., Hollister L.E., Gillespie H.K.* Marijuana and immediate memory. *Nature.* 1970. 226: 1171–1172.
- Tsou K., Brown S., Sanudo-Pena M.C., Mackie K., Walker J.M.* Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience.* 1998. 83: 393–411.
- Tzadok M., Uliel-Siboni S., Linder I., Kramer U., Epstein O., Menascu S., Nissenkorn A., Yosef O.B., Hyman E., Granot D., Dor M., Lerman-Sagie T., Ben-Zeev B.* CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. *Seizure.* 2016. 35: 41–44.
- Van Cauwenbergh C., Van Broeckhoven C., Slegers K.* The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet. Med.* 2015. 18: 421–430.
- Van der Stelt M., Di Marzo V.* Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection, *Neuromol. Med.* 2005.7: 37–50.
- Van der Stelt M., Mazzola C., Esposito G., Matias I., Petrosino S., De Filippis D., Micale V., Steardo L., Drago F., Iuvone T., Di Marzo V.* Endocannabinoids and beta-amyloid-induced neurotoxicity *in vivo*: Effect of pharmacological elevation of endocannabinoid levels. *Cell Mol. Life Sci.* 2006. 63: 1410–1424.
- Van Esbroeck A.C.M., Janssen A.P.A., Cognetta A.B. III, Ogasawara D., Shpak G., van der Kroeg M., Kantae V., Baggelaar M.P., de Vrij F.M.S., Deng H., Allarà M., Fezza F., Lin Z., van der Wel T., Soethoudt M., Mock E.D., den Dulk H., Baak I.L., Florea B.I., Hendriks G., De Petrocellis L., Overkleeft H.S., Hankemeier T., De Zeeuw C.I., Di Marzo V., Maccarrone M., Cravatt B.F., Kushner S.A., van der Stelt M.* Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474. *Science.* 2017. 356: 1084–1087.
- Van Sickle M.D., Duncan M., Kingsley P.J., Mouihate A., Urbani P., Mackie K., Stella N., Makriyannis A., Piomelli D., Davison J.S., Marnett L.J., Di Marzo V., Pittman Q.J., Patel K.D., Sharkey K.A.* Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science.* 2005. 310: 329–332.
- Van Wingerden M., Vinck M., Lankelma J., Pennartz C.M.* Theta-band phase locking of orbitofrontal neurons during reward expectancy. *J. Neurosci.* 2010. 30: 7078–7087.
- Varvel S.A., Anum E.A., Lichtman A.H.* Disruption of CB1 receptor signaling impairs extinction of spatial memory in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2005. 179: 863–872.
- Varvel S.A., Lichtman A.H.* Evaluation of CB1 receptor knockout mice in the Morris water maze. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. 301: 915–924.
- Varvel S.A., Wise L.E., Niyuhire F., Cravatt B.F., Lichtman A.H.* Inhibition of fatty-acid amide hydrolase accelerates acquisition and extinction rates in a spatial memory task. *Neuropsychopharmacology.* 2007. 32: 1032–1041.
- Verrico C.D., Gu H., Peterson M.L., Sampson A.R., Lewis D.A.* Repeated  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol exposure in adolescent monkeys: persistent effects selective for spatial working memory. *Am. J. Psychiatry.* 2014. 171: 416–425.

- Verrico C.D., Jentsch J.D., Roth R.H.* Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated, intermittent cannabinoid administration to rats. *Synapse*. 2003. 49: 61–66.
- Vilela L.R., Medeiros D.C., de Oliveira A.C.P., Moraes M.F., Moreira F.A.* Anticonvulsant effects of N-arachidonoyl-serotonin, a dual fatty acid amide hydrolase enzyme and transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV1) channel blocker, on experimental seizures: the roles of cannabinoid CB1 receptors and TRPV1 channels. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014. 115: 330–334.
- Von Ruden E.L., Jafari M., Bogdanovic R.M., Wotjak C.T., Potschka H.* Analysis in conditional cannabinoid 1 receptor-knockout mice reveals neuronal subpopulation specific effects on epileptogenesis in the kindling paradigm. *Neurobiol. Dis.* 2015. 73: 334–347.
- Wadsworth E.J., Moss S.C., Simpson S.A., Smith A.P.* Cannabis use, cognitive performance and mood in a sample of workers. *Journal of Psychopharmacology*. 2006. 20: 14–23.
- Wallace M.J., Blair R.E., Falenski K.W., Martin B.R., DeLorenzo R.J.* The Endogenous Cannabinoid System Regulates Seizure Frequency and Duration in a Model of Temporal Lobe Epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. 307: 129–137.
- Weil A.T., Zinberg N.E.* Acute effects of marijuana on speech. *Nature*. 1969. 222: 434–437.
- Wiley J.L., Marusich J.A., Huffman J.W.* Moving around the molecule: relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids. *Life Sci.* 2014. 97: 55–63.
- Wimmer G.E., Shohamy D.* Preference by association: how memory mechanisms in the hippocampus bias decisions. *Science*. 2012. 338 (6104): 270–273.
- Wise L.E., Long K.A., Abdullah R.A., Long J.Z., Cravatt B.F., Lichtman A.H.* Dual fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase blockade produces THC-like Morris water maze deficits in mice. *ACS Chem. Neurosci.* 2012. 3: 369–378.
- Wheeler D.S., Chang S.E., Holland P.C.* Odor-mediated taste learning requires dorsal hippocampus, but not basolateral amygdala activity. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. 101: 1–7.
- Wilson R.I., Nicoll R.A.* Endocannabinoid signaling in the brain. *Science*. 2002. 296: 678–682.
- Yanes J.A., Riedel M.C., Ray K.L., Kirkland A.E., Bird R.T., Boeving E.R., Reid M.A., Gonzalez R., Robinson J.L., Laird A.R., Sutherland M.T.* Neuroimaging meta-analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2018. 32: 283–295.
- Yucel M., Solowij N., Respondek C., Whittle S., Fornito A., Pantelis C., Lubman D.I.* Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives of General Psychiatry*. 2008. 65: 694–701.
- Xu D., Miller S.D., Koh S.* Immune mechanisms in epileptogenesis. *Front. Cell. Neurosci.* 2013. 7: 195.

## CANNABINOID, ENDOCANNABINOID SYSTEM AND COGNITIVE FUNCTIONS: FOES OR FRIENDS?

V. F. Kitchigina<sup>#</sup>

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: vkitchigina@gmail.com*

Cannabinoids are natural compounds found in hemp (*Cannabis sativa*). Scientific interest in cannabinoids arose after the discovery of the main psychoactive component in cannabis,  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. Subsequently, receptors on which it acts were identified in the brain, as well as ligands of these receptors, endogenous cannabinoids (ECs), which together with the enzymes of their synthesis, transport and degradation form the endocannabinoid system (ECS).

Interest in ECs has steadily increased in recent years, especially after the discovery of their important role in cognitive functions. They are regulators of synaptic transmission in the brain, mediate numerous forms of plasticity and control neural energy metabolism. They exert their influence through a number of mechanisms and interactions with neurotransmitters, neurotrophic factors and neuropeptides. The main function of ECs in the brain is to perform retrograde synaptic signaling and neuromodulation, owing to which cell homeostasis is maintained.

Information on the effect of cannabinoid drugs on cognitive functions is very contradictory. The reasons for the contradictions may lie in the fact that strict scientific data from clinical and socio-

logical studies are not yet sufficient, and in experiments on animals, different authors use different methods and approaches for influencing the EC system. Thus, the effects may vary depending on the drugs used, their dose and method of administration, as well as on the tasks and experimental conditions selected for testing.

There is extensive literature indicating the protective effect of the ECS activation in neurodegenerative diseases in humans and in models of cognitive deficiency in animals. This review discusses evidence of the effects of (endo)cannabinoids and activation of the EC system on cognitive functions in the normal brain and in neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease and temporal lobe epilepsy. Possible causes of inconsistencies in available data are also discussed.

*Keywords:* endocannabinoids, retrograde transmission, cognitive functions, learning, memory, consolidation, neurotransmitters, Alzheimer's disease, temporal lobe epilepsy, protection

#### ACKNOWLEDGMENTS

The reported study was funded by RFBR, project number 19-11-00001; project supported by the RFBR: No. 19-115-50094.

The author gratitude to Lyubov Vladimirovna Shubina for discussing the facts used in the article.