

ВЛИЯНИЕ НА ЕНДОКАНАБИНОИДНАТА СИСТЕМА ВЪРХУ ПАМЕТОВИТЕ ПРОЦЕСИ

Добринка Дончева, Мирослав Маринов, Маргарита Великова

*Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по Медицина,
Медицински университет – Варна*

INFLUENCE OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM ON MEMORY PROCESSES

Dobrinka Doncheva, Miroslav Marinov, Margarita Velikova

*Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Ендоканабиноидната система (ЕКС) е ендегенна липидна сигнална система, която се състои от канабиноидните рецептори (CB1 и CB2), ендоканабиноидите анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерол (2-AG) и ензимите, които регулират тяхното производство и разграждане. AEA и 2-AG са липидни съединения, получени пресинаптично от разграждането на мембранни фосфолипиди, които осъществяват невромодулаторна регулация на синаптичната трансмисия. Настоящата статия представя актуални данни за механизмите, чрез които ЕКС повлиява обучителните и паметовите процеси. Веществата, модулиращи активността на ЕКС, действат разнопосочно, директно или косвено, върху различни фази на формиране на паметта. Проучванията, целящи да разкрият ролята на ЕКС в процесите на обучението и паметта, показват противоречиви резултати.

ABSTRACT

The endocannabinoid system (ECS) is a lipid signaling system, which consists of the endocannabinoids (EC) anandamide (AEA) and 2-arachidonylglycerol (2-AG), the cannabinoid receptors (CB1 and CB2), and the enzymes that regulate their production and degradation. AEA and 2-AG are lipid compounds derived presynaptically from the degradation of membrane phospholipids and act as key modulators on synaptic transmission. This article presents accumulated data on the mechanisms by which ECS affects learning and memory. Substances that modulate the activity of ECS have impact on different phases of memory formation through direct and indirect influences. Studies show contradictory results on the role of the ECS in learning and memory processes.

Ключови думи: ендоканабиноидната система, тетрахидроканабинол, синаптична пластичност, обучение, памет

Keywords: endocannabinoid system, tetrahydrocannabinol, synaptic plasticity, training, memory, learning

Ендоканабиноидната система (ЕКС) е липидна сигнална система, която е функционално активна от най-ранните етапи от развитието на мозъка, остава активна както през пренаталния период, така и след раждането и има важно значение за организацията на връзките в него. ЕКС се състои от канабиноидните рецептори (CB1 и CB2), ендоканабиноидите (ЕК) анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерол (2-AG) и ензимите, които регулират тяхното производство и разграждане. AEA и 2-AG са липидни съединения, синтезирани от мембранни фосфолипиди, които дифундират пресинаптично, за да ограничат силата на възбудната или задръжна синаптична трансмисия, действайки върху пресинаптични CB1 рецептори (23,24).

AEA и 2-AG действат като невротрансмитери, тъй като се освобождават от невронални аксони, активират мембранни синаптични рецептори, след което са дезактивирани чрез обратно захващане. Ендоканабиноидите (ЕК) имат две характеристики, които ги отличават от повечето други невротрансмитери: действат ретроградно, без да се складират във везикули и се образуват при нужда от липидни прекурсори в отговор на деполяризация на невроналната мембрана (27).

Голям брой изследвания през последните десетилетия разкриват участие на мозъчната ЕКС в редица физиологични процеси. ЕКС оказва влияние върху емоционалното поведение, реакцията на стрес, регулацията на хранителния прием и поддържането на енергийния баланс, имунните, репродуктивните и двигателните функции, възприятието на болка, термогенезата и др. ЕКС, посредством канабиноидните рецептори (CBRs) и взаимодействията им с множество невротрансмитерни системи, оказва модулиращо влияние и върху когнитивните функции (7). Влошаващите паметта ефекти на марихуаната (канабис) при хората са известни отдавна. Първите сведения са публикувани през 70-те години на миналия век.

Повишеният интерес към изясняване ролята на ЕКС в процесите на обучение и памет се поражда от значителната експресия на CB1 рецептори (CB1R) и наличието на високи концентрации на ендоканабиноиди в хипокампа (мозъчна област с критична роля в обучението и паметта). Проучванията, целящи да разкрият ролята на ЕКС в процесите на обучението и паметта, показват противоречиви резултати (40). Веществата, упражняващи своето действие чрез ЕКС, са в състояние както да увредят, така и да подобрят различните фази на формирането на паметта, чрез директни и косвени механизми (36).

Експериментални данни за влияние на ЕКС върху обучението и паметта

Литературните данни за ефектите на ECS върху обучението и паметта са противоречиви. Фитоканабиноидите са способни както да нарушават, така и да подобряват различните фази на тези процеси. Ефектите им могат да зависят от вида на използваното канабиноидно съединение, прилаганата доза, начина на приложение, а също и от вида на използвания тест за оценка на когнитивната функция (19).

В нервната система на бозайниците канабиноидните рецептори се намират главно в пресинаптичните терминали на централните и периферни неврони, където модулират освобождаването на различни възбуждащи и инхибиторни невротрансмитери, сред които глутамат, гама-аминомаслена киселина (GABA) и др. ЕКС регулира емоционалните състояния и когнитивните процеси предимно чрез CB1-тип рецептори. Екзогенното прилагане на лиганди на CB1R е един от начините за прецизиране ролята на рецепторите в поведенческите реакции. Проучванията дават информация само за моментната активност на ЕКС, която е интегрирана функционално в невронни вериги, чувствителни към специфични пространствено-времени съотношения..

Резултатите от изследванията показват, че преобладаващият ефект на агонистите на CB1R върху формирането на па-

метта е увреждащ, докато антагонистите премахват дефицитите или подобряват паметта. Наблюденията съответстват на данните, получени от електрофизиологични тестове, които установяват намаляване на невроналната пластичност след третиране с канабиноиди и повишена пластичност след излагане на антагонист на рецепторите (36).

При бозайниците активирането на ЕКС в много случаи потиска формирането както на работната, така и на дълготрайната памет, докато двете форми на паметта се подобряват, когато ЕКС е инхибирана (35,41). При мишки с генетично деактивиран СВ1R се подобряват социалната памет (21) и способността за запаметяване при някои тестове за памет (16). Установено е нормално придобиване, но забавено угасване както на пространствено-референтната памет, така и на паметта, свързана със страх, намален е и капацитетът на работната памет (16). Хроничното, интермитентно третиране на животни с агонист на канабиноидните рецептори (WIN55,212-2) уврежда разпознавателната памет и функционалната свързаност на мозъчните мрежи (29).

При използването на лиганди на СВ1R трябва да се има предвид, че емоционалното състояние на животното е ключов фактор за проявата на конкретен ефект върху паметта. При изследване върху гризачи прилагането на СВ1 рецепторния агонист WIN55,212-2 подобрява дълготрайната памет за разпознаване на обекти, когато животните са обучавани в условията на висока емоционална възбуда, но липсва ефект при обучение на гризачи в състояние на слаба възбуда (5). При хронично прилагане на СВ1 рецепторния антагонист SR141716 се установява повишаване на иРНК за протеини, свързани с ремоделиране на синапси в хипокампа, но това не е задължително свързано с подобро обучение при поведенческа задача, изискваща приучаване към нови непредвидени обстоятелства (15).

Противоречивите резултати за ефектите на лиганди на канабиноидните рецеп-

тори върху паметовите процеси при различните експериментални постановки са свързани с нивото на стрес и емоционалното състояние на животното по време на тренировка. Влияние оказват също дозата, времето на прилагане на веществото, видът на стресорното въздействие и др. Смесените рецепторни свойства на фармакологичните вещества допълнително затрудняват установяването на конкретната популация СВ1 рецептори, участваща в формирането на паметта, което поражда необходимост от поведенчески изследвания на животни, при които веществата се прилагат селективно в определена мозъчна област.

Участие на ендоканабиноидите в синаптичната пластичност

Канабиноидните рецептори участват в механизмите на синаптичната пластичност, която е в основата на формирането на паметови следи (31). Смята се, че в централната нервна система ЕК осъществяват ефектите си предимно посредством СВ1R, като модулират краткотрайната и дълготрайна синаптична пластичност. Постсинаптичното активиране води до синтез на ендоканабиноиди, които действат върху пресинаптични СВ1R и в повечето случаи потискат освобождаването на невротрансмитери, което може да бъде краткотрайно или да продължава дълго време.

Описани са четири форми на обратимо потискане на синаптичната трансмисия, известно като краткотрайна депресия (short-term depression, STD), в които участват ЕК (31):

1. При първата форма на STD освобождаването на ЕК е предизвикано от бързо повишаване концентрацията на Ca^{2+} в постсинаптичната клетка чрез потенциал-зависими Ca^{2+} канали или чрез Ca^{2+} инфлукс през йонотропни глутаматни рецептори, (NMDAR).
2. STD може да бъде предизвикана от $G_{q/11}$ -куплирани рецептори (метаботропни глутаматни mGluR, M1 и M3 мускаринови, 5-HT₂ серотонинови, орексинови, окситоцинови), при чието активиране се освобождава 2-AG.

3. STD може да възникне при едновременно активиране на $G_{q/11}$ -куплирани рецептори и повишаване на Ca^{2+} . Комбинираното въздействие способства за синхронизиране активността на пресинаптичните и постсинаптичните неврони, като изоензимите на фосфолипаза C (PLC) – PLC β и PLC γ , се явяват детектор за тези промени, и повишават производството на 2-AG.
4. Зависимата от синаптично активиране STD се проявява след по-продължително стимулиране на възбудните синапси. Това води до освобождаване на глутамат, който предизвика постсинаптична деполяризация, медирана от йонотропни глутаматни рецептори (AMPA) и повишаване нивата на вътреклетъчния Ca^{2+} с едновременно активиране на mGluR и освобождаване на 2-AG (17).

Предизвиканата с участие на ЕК дълготрайна депресия (long-term depression, LTD) се наблюдава във възбудни синапси в кората на главния мозък, хипокампа, дорзалния стриатум, нуклеус акумбенс, дорзалното кохлеарно ядро, малкия мозък и в задръжни синапси в хипокампа, амигдалата и вентралната тегментова област (13). В повечето случаи, в индуцираната от ЕК LTD участва 2-AG, като молекулярните механизми за образуване на ЕК и възникване на LTD са подобни на тези при STD. За разлика от STD, LTD изисква продължителна стимулация (5-10 минути) и освобождаване на 2-AG, което води до постоянна активация на CB1R (31). Счита се, че във вътреклетъчния сигнален път основно значение има инхибирането на протеин-киназа А (PKA), както и активирането на Ca^{2+} -зависима фосфатаза (калциневрин), което повишава дефосфорилирането. Балансът е изместен в посока на понижено фосфорилиране на таргетните протеини и в резултат намалява освобождаването на невротрансмитери (17).

Докато неврофизиологичната функция на мозъчните CB1 рецептори постепенно се разкрива, откритието на експе-

сия и на втория тип CB2 рецептор в мозъка повдига нови въпроси за участието му в синаптичната трансмисия и пластичност (20).

Действие на ендоканабиноидите в хипокампа

Хипокамът е мозъчна структура с доказана ключова роля в механизмите на обучението и паметта. Тук се установяват значителна експресия на CB1R и високи концентрации на ендоканабиноиди. Проучванията върху животни предполагат, че екзогенното прилагане на канабиноиди влияе селективно върху кодиращите процеси в хипокампа. Вероятно ролята на ЕКС в тази структура е да улесни индуцирането на дълготрайното потенциране/ кодиране на информацията. Наред с това, прилагането на селективни CB1R агонисти може да наруши зависимите от хипокампа обучение и памет, действайки чрез „увеличаване на шума“, вместо чрез „отслабване на сигнала“, на потенцираните входове. За разлика от хипокампа, в други мозъчни области (амигдала) е установено преобладаващо участие на канабиноидите в консолидирането на паметта и забравянето (36).

На синаптично ниво се обсъждат хипотези, свързани с въздействие на ЕКС върху глутаматергичната и GABA-ергичната трансмисия в хипокамп и други мозъчни области. Съществуват разлики в плътността и базалната активност на CB1R, експресирани върху невроните, освобождаващи двата вида невротрансмитери – по-висока за GABA-ергичните (инхибиторни) и по-ниска за глутаматергичните (възбудни) неврони. Проучвания върху мишки с генетично деактивиран CB1R върху глутаматергични (Glu-CB1-KO) или GABA-ергични терминали (GABA-CB1-KO) показват, че при GABA-CB1-KO се наблюдава понижена дълготрайна потенциация и намалена плътност на апикалните дендритни шипчета, докато при Glu-CB1-KO – обратно, повишена дълготрайна потенциация и повишена плътност на дендритните шипчета. Вероятно тези промени се дължат на непотискане на GABA-трансмисията от ЕКС,

като в резултат се усилва инхибиторното действие върху пирамидалните неврони, без значително повлияване на глутаматната трансмисия. В подкрепа на взаимовръзката между GABA-трансмисията и ЕКС е наблюдаваното понижаване на експресията на CB1R в GABA-ергичните неврони след хронично третиране с високи дози Δ9-тетраhydroканабинол (THC) (34), което корелира с ефектите на агонистите на CB1R върху обучението и паметта (28).

Значение на глията за ендоканабиноедното въздействие върху синаптичната пластичност

Наличието на CB1R по мембраната на астроцитите в различни мозъчни области предполага участие на глиалните клетки в ЕК модулация на синаптичната пластичност (30, 39). Инжектирането на THC на трансгенни мишки с липсваща експресия на CB1R върху астроцитите показва, че възникналата LTD на възбудната синаптична трансмисия в областта на хипокампа CA1 поле изисква астроцитни CB1R. THC-индуцираното потискане на синаптичната трансмисия не се проявява при мишки с липсващ CB1R върху глутаматергични или GABA-ергични неврони. Глутаматът, освободен най-вероятно от астроцитите, активира постсинаптичните NMDAR и предизвиква LTD. Вероятно един от най-често срещаните ефекти на екзогенната канабиноедна интоксикация – нарушение на пространствената работна памет, се дължи на астроцитно-невроноално взаимодействие, опосредствано от ЕК (11). В допълнение, проучванията показват, че ЕК могат да индуцират дълготрайно повишаване на освобождаването на невротрансмитер в единични CA3-CA1 хипокампа синапси чрез стимулиране на астроцитите. Така ЕК действат в две насоки – едновременно потискат освобождаването на невротрансмитер в синапса, но и косвено потенцират синаптичната трансмисия чрез CB1R-зависимо участие на астроцитите. Потвърден е синтез на протеини *de novo* – доказателство за дългосроч-

на синаптична пластичност от еднократна доза ендоканабиноеди (10).

Ендоканабиноедна връзка между митохондриите и паметта

Високата енергийна активност на митохондриите е предпоставка за оптимална невронална дейност. Известно е, че острата канабиноедна интоксикация предизвиква амнезия при хора и животни (4), а един от механизмите, чрез който канабиноедите биха могли да осъществят този ефект, е чрез въздействие върху митохондриите. Патологичните ефекти на хроничната митохондриална дисфункция в мозъка са добре известни (26), но се появяват данни, че и краткотрайната модулация на митохондриалната активност може да повлияе когнитивните функции, включително обучение и памет. Изследванията разкриват връзка между CB1R и митохондриалната активност. Активирането на CB1 рецептори в мембраните на митохондриите на мозъчните клетки (mtCB1R) директно повлиява енергийната активност на митохондриите. Установено е, че индуцираното от канабиноеди увреждане на паметта при мишки е свързано с активиране на хипокампа mtCB1R (8,12). Генетичното изключване на CB1 рецепторите в хипокампа митохондриите предотвратява индуцираното от канабиноедите потискане на подвижността на митохондриите, синаптичното предаване и формирането на памет. G-протеин куплираните mtCB1 рецептори активират вътреклетъчни сигнални механизми, водещи до инхибиране на PKA-зависимо фосфорилиране на субединици на електронната транспортна система в митохондриите и в резултат понижават клетъчното дишане. Експериментите показват, че модулирането на интрамитохондриалните PKA-зависими сигнални пътища в хипокампа премахва биоенергийните и амнезични ефекти на канабиноедите, което е в подкрепа на твърдението, че хипокампа митохондриите регулират процесите на памет чрез модулация на енергийния метаболизъм в митохондриите (12).

Въздействие на канабиноидите върху паметовите процеси у хора

Данните за въздействието на фитоканабиноидите върху когнитивните функции са получени основно от проучвания на хора, употребяващи канабис (марихуана). Канабиноидите, известни още като фитоканабиноиди, са вещества с естествен произход, открити в растението *Cannabis sativa*. Канабисът съдържа над 400 химически съединения, от които над 60 са фитоканабиноиди, много от тях с противоположни ефекти в човешкия организъм. Най-известни от тях са Δ^9 -тетраhydroканабинол (THC) и канабидиол, които също са с противоположни ефекти.

Установено е, че психоактивните съставки на канабиса предизвикват дефицит във формирането на паметта при хора и по-конкретно дефицит в работната и краткотрайната памет. Тези видове памет изискват интактни хипокампа и префронтална кора, две мозъчни области с висока експресия на CB1R (36). Някои изследвания намират връзка между употребата на канабис и нарушението на краткотрайната памет, изразяващо се предимно с краткотрайна амнезия и изопачаване на наскоро придобитата информация, като понякога тези нарушения могат да бъдат и доста тежки (25). Съобщава се и за намалена синаптичната пластичност в невронните вериги, което се асоциира с паметов дефицит (14).

При систематизирани данни с последващ метаанализ се установява слабо, но статистически значимо нарушение на обучението и паметта при хора, употребяващи канабис, без значение от продължителността на приема (22). Редовната употреба на канабис в юношеска възраст е свързана с намален обем на специфични мозъчни региони, участващи в изпълнителни функции (памет, обучение, контрол на импулсите) (2,3). Изследванията при животни потвърждават до голяма степен тези изводи. Плъховете, изложени на THC преди/скоро след раждането или по време на растежа, показват ниски резултати при тестове за обучение и памет по-късно в живота

(6,37). Когнитивните увреждания при възрастни плъхове, изложени на THC по време на растеж, са свързани и със структурни и функционални промени в хипокампа (9,38).

Образните изследвания за оценка на въздействието на марихуаната върху обема на мозъчни структури при хора показват противоречиви резултати. Проучване на връзката между употребата на канабис и обема на хипокампа установява намаление на обема при дълготрайна употреба на канабис, докато при спорадична употреба е намален обема предимно на левия хипокамп (33) или не се установяват промени (18). Други изследвания не откриват значителни структурни разлики между мозъка на хората, които употребяват, и такива, които не използват марихуана (32).

Две големи лонгитудинални проучвания намират асоциация между дълготрайната употреба на марихуана и функционалното увреждане на когнитивните способности при хора, като степента и/или продължителността на увреждането зависи от възрастта, когато започва употребата, както и от продължителността на приема (10). Масшабно изследване на рисковете за исхемична болест на сърцето при млади индивиди, проведено сред близо 4000 младежи, установява, че кумулативното излагане на марихуана през целия живот е свързано с по-ниски резултати при тест за вербална памет, но не засяга други когнитивни способности, като скорост на обработка на информацията или изпълнителните функции. Асоциацията е значителна, дори след коригиране на фактори като демографски данни, употреба на други наркотици и алкохол, различни психични разстройства (напр. депресия) (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участието на ЕКС в процесите на памет и обучение е широко документирано от различни експериментални и клинични проучвания. Литературните данни до голяма степен са противоречиви. Клинични и епидемиологични изследвания при хора, както експерименти върху животни, де-

монстрират както подобряване, така и влошаване на различните видове памет. Екзогенното прилагане на лиганди на канабиноидните рецептори може грубо да се намеси във функцията на ЕКС, която е фино интегрирана в специфични невронни вериги с определени пространствено-времеви взаимодействия и тази намеса, без съобразяване с конкретния контекст, да води до разнопосочни резултати. От друга страна, резултатите зависят от използваната експериментална постановка (подбор на поведенчески тестове, време и начин на прилагане, вид и доза на веществото), емоционалното състояние на животното, нивото на стрес и др. Интерпретацията ефектите на канабиноидите при хора се затруднява от малкия брой участници, подбора на доброволци, често употребяващи и други психоактивни вещества, както и избора на адекватни тестове за оценка на когнитивната функция. Необходими са допълнителни проучвания, които да помогнат за разкриване на специфичните механизми, чрез които ЕКС оказва модулиращо въздействие върху процесите на обучение и памет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K, et al. Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Intern Med.* 2016; 176: 352-361.
2. Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, et al. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PloS One.* 2013; 8: e55821.
3. Blest-Hopley G, Colizzi M, Giampietro V, Bhattacharyya S. Is the adolescent brain at greater vulnerability to the effects of cannabis? A narrative review of the evidence. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 859.
4. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic effects of cannabinoids on human cognition-a systematic review. *Biol Psychiatry.* 2016; 79: 557-567.
5. Campolongo P, Morena M, Scaccianoce S et al. Novelty-induced emotional arousal modulates cannabinoid effects on recognition memory and adrenocortical activity. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38: 1276-1286.
6. Campolongo P, Trezza V, Cassano T, et al. Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats. *Addict Biol.* 2007; 12: 485-495.
7. Chianese R, Meccariello R. The endocannabinoid system in human physiology. In: Chianese R, Meccariello R. eds. *Cannabinoids in health and disease.* Intech, Rijeka, Croatia, 2016: 1-10.
8. Djeungoue-Petga MA, Hebert-Chatelain E. Linking mitochondria and synaptic transmission: the CB1 receptor. *Bioessays.* 2017; 39: 1700126.
9. Gleason KA, Birnbaum SG, Shukla A, Ghose S. Susceptibility of the adolescent brain to cannabinoids: long-term hippocampal effects and relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2012; 2: e199.
10. Gómez-Gonzalo M, Navarrete M, Perea G et al. Endocannabinoids Induce Lateral Long-Term Potentiation of Transmitter Release by Stimulation of Gliotransmission. *Cereb Cortex.* 2015; 25: 3699-3712.
11. Han J, Kesner P, Metna-Laurent M et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell.* 2012;148: 1039-1050.
12. Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R et al. A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature.* 2016; 539 (7630): 555-559.
13. Heifets BD, Castillo PE. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; 71: 283-306.
14. Hoffman AF, Hwang EK, Lupica CR. Impairment of synaptic plasticity by cannabis, Δ^9 -THC, and synthetic cannabinoids. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020: a039743.

15. Horton KA, Goonawardena AV, Sesay J, Howlett AC, Hampson RE. Systemic blockade of the CB1 receptor augments hippocampal gene expression involved in synaptic plasticity but perturbs hippocampus-dependent learning task. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019; 4: 33-41.
16. Jacob W, Marsch R, Marsicano G, Lutz B, Wotjak CT. Cannabinoid CB1 receptor deficiency increases contextual fear memory under highly aversive conditions and long-term potentiation in vivo. *Neurobiol Learn Mem.* 2012; 98: 47-55.
17. Kano M. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2014; 90: 235-250.
18. Koenders L, et al. Longitudinal study of hippocampal volumes in heavy cannabis users. *J Psychopharmacol.* 2017; 31: 1027-1034.
19. Kruk-Slomka M, Dzik A, Budzynska B, Biala G. Endocannabinoid system: the direct and indirect involvement in the memory and learning Processes - a short review. *Mol Neurobiol.* 2017; 54: 8332-8347.
20. Li Y, J Kim. Deletion of CB2 cannabinoid receptors reduces synaptic transmission and long-term potentiation in the mouse hippocampus. *Hippocampus.* 2016; 26: 275-281.
21. Litvin Y, Phan A, Hill MN, Pfaff DW, McEwen BS. CB1 receptor signaling regulates social anxiety and memory. *Genes Brain Behav.* 2013; 12: 479-489.
22. Lovell ME, Akhurst J, Padgett C, Garry MI, Matthews A. Cognitive outcomes associated with long-term, regular, recreational cannabis use in adults: A meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2020; 28: 471-494.
23. Lovinger DM. Presynaptic modulation by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; (184): 435-477.
24. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry.* 2016; 79: 516-525.
25. Lupica CR, Hoffman AF. Cannabinoid disruption of learning mechanisms involved in reward processing. *Learn Mem.* 2018; 25: 435-445.
26. Mattson MP, Gleichmann M, Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron.* 2008; 60: 748-766.
27. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013; 64: 21-47.
28. 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 (9): 3842-3850.
29. Mouro FM, Ribeiro JA, Sebastião AM, Dawson N. Chronic, intermittent treatment with a cannabinoid receptor agonist impairs recognition memory and brain network functional connectivity. *J Neurochem.* 2018; 147: 71-83.
30. Navarrete M, Díez A, Araque A. Astrocytes in endocannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014; 369 (1654): 20130599.
31. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol.* 2014; 29: 1-8.
32. Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R, et al. Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72: 994-1001.
33. Paul S, Bhattacharyya S. Cannabis use-related working memory deficit mediated by lower left hippocampal volume. *Addict Biol.* 2020; e12984.
34. Puighermanal E, Busquets-Garcia A, Gomis-González M, Marsicano G, Maldonado R, Ozaita A. Dissociation of the pharmacological effects of THC by mTOR blockade. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38: 1334-1343.
35. Puighermanal E, Busquets-Garcia A, Maldonado R, Ozaita A. Cellular and intracellular mechanisms involved in the cognitive impairment of cannabinoids. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012; 367: 3254-3263.
36. Riedel G, Davies SN. Cannabinoid function in learning, memory and plasticity. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; (168): 445-477.

37. Rubino T, Parolaro D. The Impact of exposure to cannabinoids in adolescence: Insights from animal models. *Biol Psychiatry*. 2016; 79: 578-585.
38. Rubino T, Realini N, Braidà D, et al. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*. 2009; 19: 763-772.
39. Smith NA, Bekar LK, Nedergaard M. Astrocytic endocannabinoids mediate hippocampal transient heterosynaptic depression. *Neurochem Res*. 2020; 45: 100-108.
40. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73: 292-297.
41. Velikova M, D. Doncheva D, R. Tashev R. Effects of Rimonabant on active avoidance learning in bulbectomized rats. *Journal of IMAB*, 2020; 26: 2936-2941.

Адрес за кореспонденция:

*Добринка Дончева
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: dobrinka.doncheva@mu-varna.bg*
