

Дрога или лекарство?
Научни данни за терапевтичната употреба на
канабиноидите и терпените

Томаш Мичка, магистър
Прага, Чешка република
15 август, 2013

Дрога или лекарство?

Научни данни за терапевтичната употреба на канабиноидите и терпените

Терапевтичният потенциал на активните компоненти на канабиса – канабиноиди и терпени – се изследва активно от много учени по целия свят. Целта на този доклад е да бъде кратко ръководство за тези вещества. Тук те са описани във връзка с техните медицински ефекти като антиеметици и аналгетици, както и възможните им приложения при лечението на епилепсия, глаукома, болка, невродегенеративни заболявания, диабет, рак и други болести. Обсъдени са също така канабиноидните рецептори на човешкото тяло. Описани са най-често срещаните канабиноиди и терпени, както и синергизмът между тези две групи вещества. Накрая е даден списък от научни статии по темата.

Панацея ли е канабисът?

Канабисът понякога се представя като панацея. И, въпреки че той не е лекарство за всяка болест, растението притежава – често недооценени – медицински свойства.

Знаем, че канабисът работи, но как? Този въпрос днес е все по-актуален, след като промените в закона отварят повече възможности за научни изследвания и терапевтични приложения. Учени от Израел, Канада и други страни са открили, че специфични канабиноиди и терпени – фармакологично активните химически вещества, съдържащи се в растението – имат способността специфично да повлияят отделни болести, да облекчат страданието и болката. Тези открития имат отношение към различните сортове канабис, тъй като съдържанието на канабиноиди и терпени в тях е различно.

Компанията Advanced Nutrients започна свои собствени научни изследвания с изпитване на собствените си хидропонни торове върху различни сортове канабис с цел да се оптимизира не само максималния генетичен потенциал на това чудесно растение, но и неговите лечебни качества. В процеса на подготовка за това начинание нашите учени се заровиха в литературата и направиха този обзор на фактите, които науката знае днес за най-разпространените канабиноиди и терпени. Искаме да споделим час по-скоро с вас тези предварителни данни, за да получите знания, които могат да подобрят здравето ви или просто да ви дадат възможност по-добре да разберете широкия терапевтичен потенциал на канабиса.

Този специален доклад на Advanced Nutrients е справочно ръководство по най-активните компоненти на канабиса. Тук се обсъждат канабиноидните рецептори в човешкото тяло, както и механизма на действие и ефектите на 16 основни канабиноида, чиито свойства все още продължават да се изучават. Известните биологични ефекти на петте най-разпространени канабиноида са представени под формата на таблици. Обсъдени са също така известните синергизми в действието на терпените и канабиноидите. Накрая е дадена кратка библиография на научни статии, документиращи медицинските ползи от канабиса при 18 по-често срещани заболявания.

Канабиноидните рецептори CB1 и CB2

Как канабиноидите оказват ефект върху човешкото тяло? Това става чрез собствената канабиноидна система на тялото. Ендоканабиноидната система обхваща група невромодулаторни липиди и техните рецептори, сред които най-важни са канабиноидните рецептори CB1 и CB2, които се активират от канабиноидите и някои терпени (фиг. 1):

CB1 рецепторите са най-много в мозъка и централната нервна система, както и по-малко в други части на тялото. Те са основните посредници за проявата на ефектите на канабиноидите върху мозъка.

CB2 рецепторите са намерени най-вече в клетките на периферните тъкани, особено в клетките, свързани с имунната система и

с образуването на нови клетки. В отделни участъци на мозъка също са намерени известни количества CB2 рецептори.

Канабиноиди

Растението Cannabis произвежда 421 специфични химически съединения, включително 80 вещества наречени фитоканабиноиди, които не са открити в нито едно друго растение. (Izzo_et_al., 2009).

Най-много изследвания има върху най-психоактивния компонент на канабиса, Δ9-тетрахидроканабинол (Δ9-THC), който се свързва със специфичните канабиноидни (CB1 и CB2) рецептори.

Други канабиноиди, присъщи на растението Cannabis включват канабинол (CBN), канабидиол (CBD), канабихромен (CBC) и канабигерол (CBG). За разлика от THC, тези канабиноиди нямат изразени психоактивни ефекти, но също влияят върху цялостните ефекти на канабиса, като се свързват с канабиноидните рецептори (Ben_Amar, 2006).

В много по-малки количества се откриват и много други канабиноиди. Техните биологични и медицински ефекти и тяхната токсичност все още се изследват.

Списък на канабиноидите, разглеждани в този доклад

Δ8-тетрахидроканабинол (Δ8-THC)

Δ8-тетрахидроканабинолова киселина (Δ8-THCA)

Δ9-тетрахидроканабинол (Δ9-THC)

Δ9-тетрахидроканабинолова киселина (Δ9-THCA)

Канабихромен (CBC)

Канабихроменова киселина (CBCA)

Канабициклол (CBL)

Канабидиол (CBD)

Канабидиолова киселина (CBDA)

Канабиелсоин (CBE)

Канабигерол (CBG)

Канабигеролова киселина (CBGA)

Канабинол (CBN)

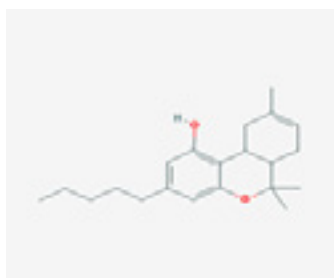
Канабинолова киселина (CBNA)

Канабитриол (CBT)

Канабиварин (CBV)

Описание на отделните канабиноиди

Δ8-тетрахидроканабинол (Δ8-THC), Δ8-тетрахидроканабинолова киселина (Δ8-THCA)



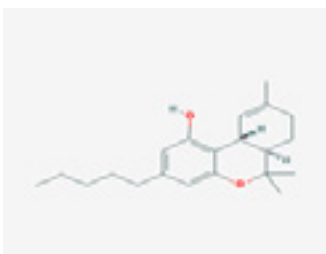
Като цяло **Δ8-THC** се разглежда като аргтефакт, тъй като той се получава при изомеризацията на Δ9-THC.

Концентрацията на

Δ8-THC в канабиса е обикновено минимална и той не влияе значимо върху активността на растението. Фармакологията на Δ8-THC е подобна на Δ9-THC, макар той може би е малко по-слаб. Като антиеметик той е равностоен на Δ9-THC.

Δ8-THCA е прекурсор в биосинтеза на Δ8-THC.

Δ9-тетрахидроканабинол (Δ9-THC), Δ9-тетрахидроканабинолова киселина (Δ9-THCA)



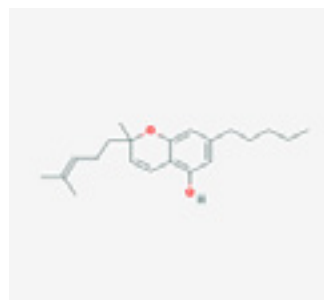
Δ9-THC, основният психоактивен компонент на канабиса, е изолиран за пръв път в чист вид

от Гаони и Мешулам във Вайцмановия институт в Реховот, Израел. Δ9-THC има медицинска употреба. В много малки дози Δ9-THC има невропротективен ефект. Δ9-THC помага

против болка и болестта на Паркинсон (Carroll et al., 2012; van Vliet et al., 2008), използван е също така като допълнителен аналгетик при възрастни пациенти с напреднали форми на рак. Използва се клинично като антиеметик и стимулатор на апетита при болни от СПИН. Освен това, канабиноидът CBD може да потикса някои от негативните психични ефекти на Δ9-THC, като ги прави по-малко остри. Въпреки това, THC не се препоръчва на пациенти под 20-годишна възраст, защото мозъците им все още се развиват и защото може сериозно да повлияе на шофирането.

Δ9-THCA е прекурсор в биосинтеза на **Δ9-THC**.

Канабихромен (CBC), канабихроменова киселина (CBCA)



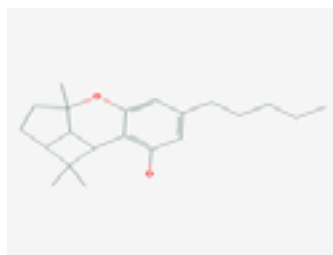
Откритието на CBC, не-психоактивен канабиноид (De_Petrocellis et al., 2011), е направено едновременно от Клаусен и

съавтори и Гаони и Мешулам през 1966 г.. CBC има противовъзпалителни, антивирусни, антибактериални и антигъбични свойства. CBC се смята за един от главните канабиноиди, заедно с другите (CBD, THC и CBN) и следващият най-често срещан канабиноид (след THC) в някои сортове, отглеждани в САЩ. Наблюдението, че високи дози CBC корелират с повишени мозъчни нива на THC подсказва за възможни фармакокинетични ефекти при съвместното им прилагане.

Комбинацията от CBC и THC има синергичен ефект с повишен противовъзпалителен ефект (De_Long_et_al.,_2010; De_Long_et_al.,_2011). Това откритие привлече сериозно внимание, защото то показва, че CBC може да е полезен терапевтичен агент с много механизми на действие. CBC също така показва и значителен антидепресивен ефект.

CBCA е прекурсор в биосинтеза на **CBC**.

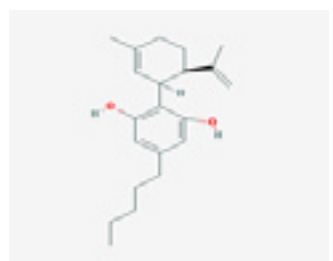
Канабициклол (CBL)



Не-психоактивният канабиноид CBL вероятно влияе на простагландините, липидни вещества, регулиращи контракциите и

релаксацията на гладките мускули и други функции. CBL може да има стимулиращ ефект върху метаболизма на арахидонатите, които медираат много процеси, като репродуктивните и ендокринологичните функции.

Канабидиол (CBD), канабидиолова киселина (CBDA)

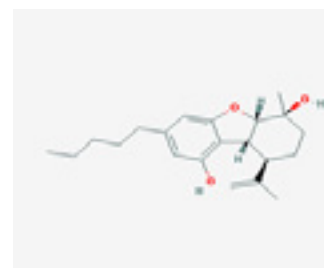


Основният не-психоактивен канабиноид CBD е изолиран за пръв път от Адамс и сътрудници. В екстракти от

канабис той може да е до 40% от масата на канабиноидните съединения. CBD оказва разнообразни фармакологични ефекти, медиране чрез различни механизми (Granjeiro_et_al.,_2011; Walsh_et_al.,_2010). Той е клинично изпитан против безпокойство (Almeida_et_al.,_2013), психози (Fernández Ruiz et al.,_2013; Iuvone_et_al.,_2004), двигателни разстройства, а също така за облекчаване на невропатна болка при пациенти с множествена склероза (Booz,_2011). В експериментални модели CBD се е показал като антиеметик, анксиолитик и антипсихотик и като такъв е вероятно лекарство при лечението на невроинфламация, епилепсия, оксидативни увреждания, гадене и повръщане, безпокойство и шизофрения. Невропротективният потенциал на CBD, основаващ се на комбинацията от противовъзпалителни антиоксидантни качества, е особено интересен и в момента е в процес на предклинична оценка за лечението на редица невродегенеративни заболявания. CBD в комбинация с Δ9-THC се изпитва в клиника върху пациенти с болест на Хънтингтън (Hill_et_al.,_2012).

CBDA е прекурсор в биосинтеза на CBD.

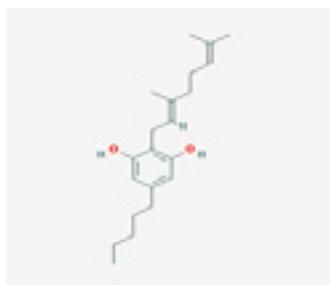
Канабиелсоин (CBE)



CBE е нов метаболит на канабидиола (CBD). Биосинтезът на CBE от CBD в морски свинчета,

прасета, мишки, плъхове и зайци е изследван *in vitro*. Изследвани са и ефектите му върху телесната температура и съня, индуциран от пентобарбитал (лекарство против безсъние). CBE е слабо активен.

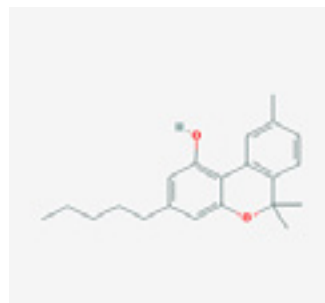
Канабигерол (CBG), канабигеролова киселина (CBGA)



CBG е не-психоактивен канабиноид, изолиран за пръв път през 1964 г. от Гаони и Мешулам. В сравнение с другите канабиноиди, обсъдени в този доклад, CBG

е изследван по-слабо във фармакологично отношение. Той показва антитуморна и антибактериална активност, която го прави потенцилен кандидат за борба бактерии, резистентни на антибиотици (Almeida_et_al.,_2013). CBG може да блокира ефектите на CBD против гадене и повръщане. Този факт подсказва, че може би е по-ефективно да се третира гаденето с отделни канабиноиди, напр. с CBD, вместо с целия комплекс канабиноиди, които могат да пречат един на друг. Някои изследвания показват, че CBG може да понижи кръвното налягане. CBG има благотворен ефект при възпалителна болест на червата и лечебен потенциал като антидепресант и в лечението на псориазис.

CBGA е прекурсор в биосинтеза на **CBG**.



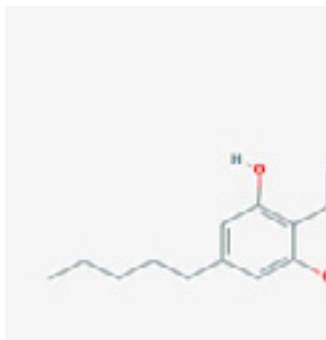
Канабинол (CBN), канабинолова киселина (CBNA)

Изолиран още през 1896 г. от Ууд и сътрудници в Кеймбридж, CBN е

психоактивно съединение, но в сравнение с THC е със силно намалени ефекти върху ЦНС. CBN се образува при спонтанното окисление на THC. Установено е, че той потиска възпалението и хиперактивността на храносмилателната система. CBN е имunosупресор (т. е. използва се в медицината за намаляване на риска от отхвърляне на присадена кожа и органи и за контрол на аутоимунни заболявания). Редица експерименти са показали, че CBN потиска имунната реакция на Т-клетките (Herring_et_al.,_2001; Jan_et_al.,_2002). CBN има и възможна употреба при лечение на рак (De Petrocellis et al.,_2013; Guindon_and_Hohmann, 2013). В момента се извършва изследвания върху CBN като лечебна възможност против амиотрофична латерална склероза (ALS) (Pertwee,_2002).

CBNA е прекурсор в биосинтеза на **CBN**.

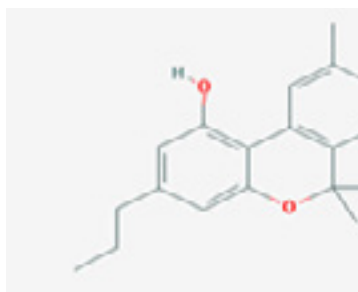
Канабитриол (CBT)



До днес са идентифицирани девет канабиноида от типа на СВТ с допълнителни ОН-групи. Самият СВТ съществува под формата на няколко изомера. Неговите

биологични функции засега са неизвестни. Неговите биологични функции засега са неизвестни.

Канабиварин (CBV)



Не-психоактивният канабиноид СВВ е аналог на канабинола (CBN), скъсен с два метиленови моста (-CH₂-). Установено

е, че СВВ има противогърчов ефект (използва се при лечението на биполарно разстройство и невропатни болки) при опити върху мишки и плъхове.

Описание на отделните канабиноиди

ТНС:

Невропротективен ефект, полезен при

-лечението на болестите на Паркинсън и Хънтингтън

-Потиска болката, включително болката, предизвикана от рак

-Потиска апетита, намалява наднорменото тегло

-Предпазва сърцето, намалявайки риска от запушване на артериите

-Потиска гаденето и повръщането

-Антиепилептичен ефект

-Модулира запомнянето на силни преживявания

-Намалява вътреочното налягане

-Антипролиферативен ефект, потиска растежа на раковите клетки

-Антидепресивен ефект

-Засилва образуването на костна тъкан и заздравяването на счупени кости

-Потиска растежа на бактерии

CBС:

- Потиска болката
- Потиска възпалението
- Има антидепресивни ефекти
- Потиска растежа на бактерии и гъбички
- Антипролиферативен ефект, потиска растежа на раковите клетки
- Сънотворно

Хънтингтън и Алцхаймер и при множествена склероза

-Потиска гаденето и повръщането

-Стимулира апетита

-Потиска възпалението

-Антипсихотик, полезен при лечение на шизофренията

-Антипролиферативен ефект, потиска растежа на раковите клетки

-Антиепилептичен ефект

СВD:

- Потиска безпокойството
- Потиска болката
- Използва се при лечението на диабет и усложненията от него
- Антихипертензивно средство за лечение на високо кръвно налягане
- Предпазва сърцето, намалявайки риска от запушване на артериите
- Има антидепресивни ефекти
- Невропротективен ефект, полезен при лечение на болестите на Паркинсън,

За лечение на псориазис\

Засилва образуването на костна тъкан и изздравяването на счупени кости

-Потиска растежа на бактерии

СВG:

-Антипролиферативен ефект, потиска растежа на раковите клетки

-Потиска болката

-Потиска растежа на бактерии

-Засилва образуването на костна тъкан и

заздравяването на счупени кости

-Противовъзпалителен ефект

-Има антидепресивни ефекти

-За лечение на псориазис

-Невропротективен ефект при множествена
-склероза

-Намалява вътреочното налягане

CBN:

-Антипролиферативен ефект, потиска растежа на
раковите клетки

-Потиска болката

-Засилва образуването на костна тъкан и
заздравяването на счупени кости

-Имуносупресант, намалява риска от отхвърляне на
присадена кожа или органи, както за контрол на
автоимунни заболявания

Потиска мускулните спазми

Потиска растежа на бактерии

Терапевтичен потенциал на петте най-често срещани канабиноида в растението Cannabis

Ефект	Δ9-THC	CBC	CBD	CBG	CBN	Description
Потиска болката						Analgesic
Потиска апетита						Anorectic/appetite suppressant
Потиска растежа на бактерии						Antibacterial
Има антидепресивни ефекти						Antidepressant
Намалява нивата на кръвната захар						Antidiabetic
Потиска гаденето и повръщането						Antiemetic
Потиска гърчовеите и спазмите						Antiepileptic
Лечение на гъбични инфекции						Antifungal
Намалява вътреочното налягане						Antiglaucomal
Потиска възпалението						Anti-inflammatory
Сънотворно						Anti-insomnia
Намалява риска от запушване на артериите						Anti-ischemic/cardioprotective
Потиска растежа на ракови клетки						Antiproliferative
Лечение на псориазис						Antipsoriasis
Потиска симптоми на психоза и шизофрения						Antipsychotic
Потиска мускулните спазми						Anxiolytic
Потиска безпокойството						Appetite stimulant
Стимулира апетита						Bone stimulant
Ускорява растежа на костите						Immunosuppressive
Потиска отхвърлянето на транспланти и за контрол на автоимунни заболявания						Neuroprotective
Предпазва от дегенерация на нервната система						Neuroprotective
Модулира емоционалната памет						Neuropsychological

Терапевтичен потенциал на петте най-често срещани канабиноида в растението Cannabis

Заболяване	Активно вещество
Болест на Алцхаймер 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	CBD
Безпокойство 1, 2, 3, 4, 5	CBD
Бактериални инфекции 1, 2, 3, 4, 5	Δ^9 -THC, CBC, CBD, CBG, CBN
Лечение на рак 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	Δ^9 -THC, CBC, CBD, CBG, CBN
Депресия 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	Δ^9 -THC, CBC, CBD, CBG
Диабет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	CBD
Гадене и повръщане 1, 2, 3, 4, 5	Δ^9 -THC, CBD
Епилепсия 1, 2, 3, 4, 5	Δ^9 -THC, CBD
Глаукома 1, 2, 3, 4, 5	Δ^9 -THC, CBG
Болест на Хънтингтън 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	Δ^9 -THC, CBD
Хипертония 1, 2, 3, 4, 5	CBD
Възпаление 1, 2, 3, 4, 5, 6	CBC, CBD, CBG
Исхемия 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	Δ^9 -THC, CBD
Множествена склероза 1, 2, 3, 4, 5, 6	CBD, CBG
Болка 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	Δ^9 -THC, CBC, CBD, CBG, CBN
Болест на Паркинсън 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	Δ^9 -THC, CBD
Псориазис 1, 2, 3, 4, 5	CBD, CBG
Шизофрения 1, 2, 3, 4, 5	CBD

CBN:

Терпените са обширен и разнообразен клас природни органични съединения. Както канабиноидите, техен естествен прекурсор е геранил-пирофосфата. Той се образува в растението Cannabis и е предшественик както на канабиноидите, така и на терпените.

Ароматът и вкусът на канабиса не се дължат на канабиноидите, а на по-летливите терпени, на които се дължи разликата в аромата между различните сортове канабис.

Терпените са съставна част на канабисовото етерично масло, сложна смес, съставена главно от монотерпени, дитерпени и канабиноиди.

Терпените в канабисовото масло са фармакологично активни и могат да изменят или засилят физиологичните ефекти на канабиноидите, увеличавайки медицинските им ефекти.

Според Turner_et_al._(1980) в конопа досега са идентифицирани 58 монотерпени и 38 сескитерпени. Концентрацията на

Терпените са съставна част на канабисовото етерично масло, сложна смес, съставена главно от монотерпени, дитерпени и канабиноиди.

Терпените в канабисовото масло са фармакологично активни и могат да изменят или засилят физиологичните ефекти на канабиноидите, увеличавайки медицинските им ефекти.

Според Turner_et_al._(1980) в конопа досега са идентифицирани 58 монотерпени и 38 сескитерпени. Концентрацията на монотерпени е обикновено по-висока от тази на сескитерпените, като варира от 47% до 93% от общото съдържание на терпени (Mediavilla_and_Steinemann,_1997). Монотерпените са по-летливи от сескитерпените и затова са основните съединения, на които се дължи разликата в аромата. Някои канабисови сескитерпени се срещат и в етеричните масла на други лечебни растения, напр. *Michelia cham-rasa* L. и *Bulnesia sarmienti*.

Синергизмът между канабиноиди и терпени подсказва нови възможности за терапевтична употреба. Взаимодействието между канабиноиди и терпени увеличава ефекта при лечение на болка, възпаление, депресия, безпокойство, зависимости, епилепсия, рак, бактериални и гъбични инфекции. Например, сескитерпенът β -кариофилен селективно се свързва с CB2 рецепторите като техен пълноценен агонист. По тази причина β -кариофиленът е привлекателен кандидат за клинични изследвания на медираните от CB2

рецепторите противовъзпалителни ефекти.

Главни монотерпени:

Лимонен

β -мирцен

α -пинен

β -пинен

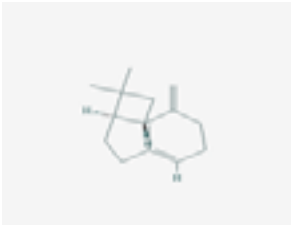
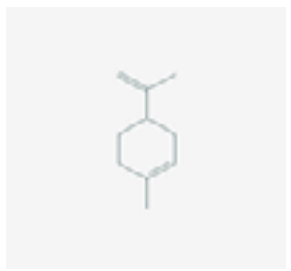
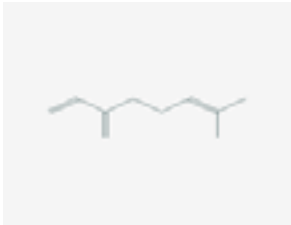
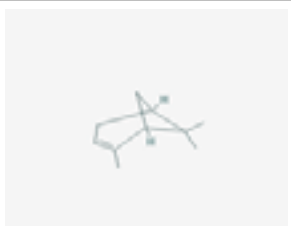

Главни сескитерпени:

β -кариофилен

α -гуайен

α -хумулен

Терапевтичен потенциал на петте най-често срещани канабиноида в растението Cannabis

Терпен	Структура	Фармакологична активност	Синергизъм с канабиноида
β-кариофилен		Защита на стомаха Противовъзпалителна	THC CBD
Лимонен		Анксиолитична Антипролиферативна Анти-дерматофитна Против Propionibacterium acnes Против гастроезофагиален рефлукс гастроезофагиален рефлукс	CBD CBD, CBG CBG CBD THC
β-мирцен		Противовъзпалителна Аналгетична Противоспазмена Противоракова	CBD, CBD, THC THC CBD, CBG
α-пинен		Противовъзпалителна Невропротективна Антиастматична	CBD CBD THC
β-пинен		Антипролиферативна Невропротективна	CBD CBD

За да научите повече за Advanced Nutrients, за нашите световноизвестни продукти и науката хидропоника, обадете се на Advanced Nutrients Tech Support на тел. 1-800-640-9605, посетете Advanced Nutrients website, свалете нашите бели книги, доклади за ефикасност и специални доклади от Hydroponics Research website на адрес <http://www.advancedresearch.eu/>.

Споделете този специален доклад с приятели, колеги и близки.

Литература

Канабиноиди

$\Delta 8$ -THC и $\Delta 8$ -THCA:

Avraham, Y., et al., 2004. Very low doses of $\Delta 8$ -THC increase food consumption and alter neurotransmitter levels following weight loss. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 77 (4), pp. 675–684.

Cheng, L.J., et al., 2013. Enantioselective total synthesis of (-)- $\Delta 8$ -THC and (-)- $\Delta 9$ -THC via catalytic asymmetric hydrogenation and SNAr cyclization. *Organic Letters*, 15 (4), pp. 764–767.

Valiveti, S., Hammell, D.C., Earles, D.C., and Stinchcomb, A.L., 2005. LC-MS method for the estimation of $\Delta 8$ -THC and 11-nor- $\Delta 8$ -THC-9-COOH in plasma. *Journal of Pharmaceutical*

and Biomedical Analysis, 38 (1), pp. 112–118.

Yamamoto, I., et al., 1985. Cross-tolerance to the hypothermic effect of $\Delta 8$ -tetrahydrocannabinol 11-hydroxy- $\Delta 8$ -tetrahydrocannabinol and chlorpromazine in the mouse. *European Journal of Pharmacology*, 111 (2), pp. 159–166.

Yang, D.P., Mavromoustakos, T., Beshah, K., and Makriyannis, A., 1992. Amphipathic interactions of cannabinoids with membranes. A comparison between $\Delta 8$ -THC and its O-methyl analog using differential scanning calorimetry, X-ray diffraction and solid state $^2\text{H-NMR}$. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Biomembranes*, 1103 (1), pp. 25–36.

$\Delta 9$ -THC и $\Delta 9$ -THCA:

Ballard, M.E., Gallo, D.A., and de Wit, H., 2013. Pre-encoding administration of amphetamine or THC preferentially modulates emotional memory in humans. *Psychopharmacology*, 226 (3), pp. 515–529.

Bhattacharyya, S., et al., 2009. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol: A neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 66 (4), pp. 442–451.

Englund, A., et al., 2013. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of Psychopharmacology*, 27 (1), pp. 19–27.

Fusar-Poli, P., et al., 2009. Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Archives of General Psychiatry*, 66 (1), pp. 95–105.

Waldman, M., et al., 2013. An ultra-low dose of tetrahydrocannabinol provides cardioprotection. *Biochemical Pharmacology*, 85 (11), pp. 1626–33.

CBC и CBCA:

El-Alfy, A.T., et al., 2010. Antidepressant-like effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 95 (4), pp. 434–442.

Maione, S., et al., 2011. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *British Journal of Pharmacology*, 162 (3), pp. 584–596.

Micale, V., et al., 2013. Endocannabinoid system and mood disorders: priming a target for new therapies. *Pharmacology & Therapeutics*, 138 (1), pp. 18–37.

Morimoto, S., Komatsu, K., Taura, F., and Shoyama, Y., 1998. Purification and characterization of cannabichromenic acid synthase from *Cannabis sativa*. *Phytochemistry*, 49 (6),

pp. 1525–1529.

Poklis, J.L., et al., 1998. Disposition of cannabichromene, cannabidiol, and Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its metabolites in mouse brain following marijuana inhalation determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 34 (8), pp. 516–520.

CBD и CBDA:

Iuvone, T., et al., 2009. Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 15 (1), pp. 65–75.

Massi, P., Solinas, M., Cinquina, V., and Parolaro, D., 2013. Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75 (2), pp. 303–312.

Mechoulam, R., Peters, M., Murillo-Rodriguez, E., and Hanuš, L.O., 2007. Cannabidiol—recent advances. *Chemistry & Biodiversity*, 4 (8), pp. 1678–1692.

Mukhopadhyay, P., et al., 2011. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. *Free Radical Biology and Medicine*, 50 (10), pp. 1368–1381.

Scuderi, C., et al., 2009. Cannabidiol in med-

icine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytotherapy Research*, 23 (5), pp. 597–602.

CBE, CBL, CBT, CBV:

Bosier, B., Muccioli, G.G., Hermans, E., and Lambert, D.M., 2010. Functionally selective cannabinoid receptor signalling: therapeutic implications and opportunities. *Biochemical Pharmacology*, 80 (1), pp. 1–12.

Hanuš, L.O., 2009. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo)cannabinoids. *Medicinal Research Reviews*, 29 (2), pp. 213–271.

Iversen, L. and Chapman, V., 2002. Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Current Opinion in Pharmacology*, 2 (1), pp. 50–55.

Pattij, T., Wiskerke, J., and Schoffelmeer, A.N., 2008. Cannabinoid modulation of executive functions. *European Journal of Pharmacology*, 585 (2–3), pp. 458–463.

Tanasescu, R. and Constantinescu, C.S., 2010. Cannabinoids and the immune system: an overview. *Immunobiology*, 215 (8), pp. 588–597.

CBG и CBGA:

Borrelli, F., et al., 2013. Beneficial effect of the non-psychoactive plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. *Biochemical Pharmacology*, 85 (9), pp.

1306–1316.

Cascio, M.G., et al., 2010. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent α_2 -adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT_{1A} receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*, 159 (1), pp. 129–141.

Granja, A.G., et al., 2012. A cannabigerol quinone alleviates neuroinflammation in a chronic model of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 7 (4), pp. 1002–1016.

Ligresti, A., et al., 2006. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318 (3), pp. 1375–1387.

Rock, E.M., et al., 2011. Interaction between non-psychoactive cannabinoids in marijuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews. *Psychopharmacology*, 215 (3), pp. 505–512.

CBN и CBNA:

Herring, A.C., Koh, W.S., and Kaminski, N.E., 1998. Inhibition of the cyclic AMP signaling cascade and nuclear factor binding to CRE and KB elements by cannabidiol, a minimally CNS-active cannabinoid. *Biochemical Pharmacology*, 55 (7), pp. 1013–1023.

Hill, A.J., Williams, C.M., Whalley, B.J., and Stephens, G.J., 2012. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 133 (1), pp. 79–97.

Holland, M.L., Lau, D.T., Allen, J.D., and Arnold, J.C., 2007. The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*, 152 (5), pp. 815–824.

Moore, C., Rana, S., and Coulter, C., 2007. Simultaneous identification of 2-carboxy-tetrahydrocannabinol, tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol in oral fluid. *Journal of Chromatography B*, 852 (1–2), pp. 459–464.

Yamaori, S., Kushihara, M., Yamamoto, I., and Watanabe, K., 2010. Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. *Biochemical Pharmacology*, 79 (11), pp. 1691–1698.

Заболявания

Алцхаймер:

Harvey, B.S., et al., 2012. Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid- β evoked neurotoxicity in vitro. *Neurotoxicology*, 33 (1), pp. 138–146.

Iuvone, T., et al., 2004. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on β -amyloid-in-

duced toxicity in PC12 cells. *Journal of Neurochemistry*, 89 (1), pp. 134–141.

Koppel, J. and Davies, P., 2008. Targeting the endocannabinoid system in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 15 (3), pp. 495–504.

Marchalant, Y., Brothers, H.M., and Wenk, G.L., 2008. Inflammation and aging: can endocannabinoids help? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 62 (4), pp. 212–217.

Безпокойство:

Almeida, V., et al., 2013. Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic property evaluated in the social interaction test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 41 (0), pp. 30–35.

Arévalo, C., de Miguel, R., and Hernández-Tristán, R., 2001. Cannabinoid effects on anxiety-related behaviours and hypothalamic neurotransmitters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 70 (1), pp. 123–131.

Valenzano, K.J., et al., 2005. Pharmacological and pharmacokinetic characterization of the cannabinoid receptor 2 agonist, GW405833, utilizing rodent models of acute and chronic pain, anxiety, ataxia and catalepsy. *Neuropharmacology*, 48 (5), pp. 658–672.

Бактериални инфекции:

Appendino, G., et al., 2008. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *Journal of Natural Products*, 71 (8), pp. 1427–1430.

Cabral, G.A. and Dove Pettit, D.A., 1998. Drugs and immunity: cannabinoids and their role in decreased resistance to infectious disease. *Journal of Neuroimmunology*, 83 (1–2), pp. 116–123.

Gunduz, O., Oltulu, C., and Ulugol, A., 2011. Role of GLT-1 transporter activation in prevention of cannabinoid tolerance by the beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, in mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 99 (1), pp. 100–103.

Пак:

De Petrocellis, L., et al., 2013. Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, 168 (1), pp. 79–102.

Guindon, J. and Hohmann, A.G., 2011. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *British Journal of Pharmacology*, 163 (7), pp. 1447–1463.

Izzo, A.A. and Camilleri, M., 2009. Cannabinoids in intestinal inflammation and cancer. *Pharmacological Research*, 60 (2), pp. 117–125.

Pisanti, S., et al., 2009. Use of cannabinoid receptor agonists in cancer therapy as palliative and curative agents. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23 (1), pp. 117–131.

Депресия:

Ashton, C.H., Moore, P.B., Gallagher, P., and Young, A.H., 2005. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *Journal of Psychopharmacology*, 19 (3), pp. 293–300.

Esteban, S. and García-Sevilla, J.A., 2012. Effects induced by cannabinoids on monoaminergic systems in the brain and their implications for psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38 (1), pp. 78–87.

Pacher, P. and Mechoulam, R., 2011. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Progress in Lipid Research*, 50 (2), pp. 193–211.

Диабет:

Bach, L.A., 2012. Diabetic nephropathy: do cannabinoids contribute? *Endocrinology*, 153 (3), pp. 1008–1009.

Comelli, F., et al., 2009. Beneficial effects of a *Cannabis sativa* extract treatment on diabetes-induced neuropathy and oxidative stress. *Phytotherapy Research*, 23 (12), pp. 1678–

1684.

Horváth, B., Mukhopadhyay, P., Haskó, G., and Pacher, P., 2012. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *The American Journal of Pathology*, 180 (2), pp. 432–442.

Lipina, C., Rastedt, W., Irving, A.J., and Hundal, H.S., 2012. New vistas for treatment of obesity and diabetes? Endocannabinoid signalling and metabolism in the modulation of energy balance. *BioEssays*, 34 (8), pp. 681–691.

Stanley, C.P., Hind, W.H., and O'Sullivan, S.E., 2013. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75 (2), pp. 313–322.

Гадене и повръщане:

Darmani, N.A., 2001. Δ^9 -tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB1 receptor antagonist/inverse agonist SR 141716A. *Neuropharmacology*, 24 (2), pp. 198–203.

Machado Rocha, F.C., et al., 2008. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Care*, 17 (5), pp. 431–443.

Parker, L.A., Rock, E.M., and Limebeer, C.L., 2011. Regulation of nausea and vomiting by

cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*, 163 (7), pp. 1411–1422.

Van Sickle, M.D., et al., 2001. Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret. *Gastroenterology*, 121 (4), pp. 767–774.

Епилепсия:

Deshpande, L.S., et al., 2007. Cannabinoid CB1 receptor antagonists cause status epilepticus-like activity in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy. *Neuroscience Letters*, 411 (1), pp. 11–16.

Rizzo, V., et al., 2009. Evidences of cannabinoids-induced modulation of paroxysmal events in an experimental model of partial epilepsy in the rat. *Neuroscience Letters*, 462 (2), pp. 135–139.

Samineni, V.K., Premkumar, L.S., and Faingold, C.L., 2011. Post-ictal analgesia in genetically epilepsy-prone rats is induced by audiogenic seizures and involves cannabinoid receptors in the periaqueductal gray. *Brain Research*, 1389 (0), pp. 177–182.

Wang, X., Whalley, B.J., and Stephens, G.J., 2013. The du2J mouse model of ataxia and absence epilepsy has deficient cannabinoid CB1 receptor-mediated signalling. *The Journal of Physiology*, [online] Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732642> > [Accessed 26 June 2013].

Глаукома:

Järvinen, T., Pate, D.W., and Laine, K., 2002. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacology & Therapeutics*, 95 (2), pp. 203–220.

Nucci, C., et al., 2008. Potential roles of (endo) cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. *Progress in Brain Research*, 173 (0), pp. 451–464.

Pinar-Sueiro, S., Rodríguez-Puertas, R., and Vecino, E., 2011. Cannabinoid applications in glaucoma. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, 86 (1), pp. 16–23.

Rhee, D.J., Katz, L.J., Spaeth, G.L., and Myers, J.S., 2001. Complementary and alternative medicine for glaucoma. *Survey of Ophthalmology*, 46 (1), pp. 43–55.

Хънтигън:

Glass, M., Dragunow, M., and Faull, R.L., 2000. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience*, 97 (3), pp. 505–519.

Laprairie, R.B., Kelly, M.E., and Denovan-Wright, E.M., 2013. Cannabinoids increase type 1 cannabinoid receptor expression in a cell culture model of striatal neurons: implications for Huntington's disease. *Neuropharmacology*, 72 (0), pp. 47–57.

Maccarrone, M., Battista, N., and Centonze, D., 2007. The endocannabinoid pathway in Huntington's disease: a comparison with other neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology*, 81 (5–6), pp. 349–379.

Хипертония:

Durst, R. and Lotan, C., 2011. The potential for clinical use of cannabinoids in treatment of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapeutics*, 29 (1), pp. 17–22.

Granjeiro, É.M., et al., 2011. Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 99 (4), pp. 743–748.

Ho, W.S. and Gardiner, S.M., 2009. Acute hypertension reveals depressor and vasodilator effects of cannabinoids in conscious rats. *British Journal of Pharmacology*, 156 (1), pp. 94–104.

Liao, Y., et al., 2012. CB1 cannabinoid receptor deficiency promotes cardiac remodeling induced by pressure overload in mice. *International Journal of Cardiology*, [online] Available at: <[http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)

pubmed/22656047> [Accessed 27 June 2013].

Възпаление:

Croxford, J.L. and Yamamura, T., 2005. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *Journal of Neuroimmunology*, 166 (1–2), pp. 3–18.

DeLong, G.T., Wolf, C.E., Poklis, A., and Lichtman, A.H., 2011. Cannabichromene and tetrahydrocannabinol determination in mouse blood and brain by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 35 (7), pp. 496–500.

DeLong, G.T., Wolf, C.E., Poklis, A., and Lichtman, A.H., 2010. Pharmacological evaluation of the natural constituent of *Cannabis sativa*, cannabichromene and its modulation by Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Drug and Alcohol Dependence*, 112 (1–2), pp. 126–133.

Исхемия:

Bonfils, P.K., Reith, J., Hasseldam, H., and Johansen, F.F., 2006. Estimation of the hypothermic component in neuroprotection provided by cannabinoids following cerebral ischemia. *Neurochemistry International*, 49 (5), pp. 508–518.

Feizi, A., Jafari, M.-R., Hamedivafa, F., Tabrizian, P., and Djahanguiri, B., 2008. The preventive effect of cannabinoids on reperfusion-induced ischemia of mouse kidney. *Experimental and*

Toxicologic Pathology, 60 (4–5), pp. 405–410.

Walsh, S.K., Hepburn, C.Y., Kane, K.A., and Wainwright, C.L., 2010. Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *British Journal of Pharmacology*, 160 (5), pp. 1234–1242.

Множествена склероза:

Booz, G.W., 2011. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 51 (5), pp. 1054–1061.

Pertwee, R.G., 2002. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*, 95 (2), pp. 165–174.

Pryce, G. and Baker, D., 2005. Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. *Trends in Neurosciences*, 28 (5), pp. 272–276.

Skaper, S.D. and Di Marzo, V., 2012. Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 367 (1607), pp. 3193–3200.

Болка:

Johnson, J.R., Lossignol, D., Burnell-Nugent, M., and Fallon, M.T., 2012. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management*, [online] Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141881>> [Accessed 26 June 2013].

Lynch, M.E., 2008. The pharmacotherapy of chronic pain. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34 (2), pp. 369–385.

Starowicz, K. and Di Marzo, V., 2013. Non-psychootropic analgesic drugs from the endocannabinoid system: “Magic bullet” or “multiple-target” strategies? *European Journal of Pharmacology*, [online] Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23500197>> [Accessed 26 June 2013].

Паркинсън:

Carroll, C.B., Zeissler, M.L., Hanemann, C.O., and Zajicek, J.P., 2012. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson’s disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 38 (6), pp. 535–547.

Giuffrida, A. and McMahon, L.R., 2010. In vivo

pharmacology of endocannabinoids and their metabolic inhibitors: therapeutic implications in Parkinson’s disease and abuse liability. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 91 (3–4), pp. 90–103.

Iuvone, T., et al., 2009. Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 15 (1), pp. 65–75.

Shohami, E., et al., 2011. Endocannabinoids and traumatic brain injury. *British Journal of Pharmacology*, 163 (7), pp. 1402–1410.

van Vliet, S.A., et al., 2008. Therapeutic effects of Δ^9 -THC and modafinil in a marmoset Parkinson model. *European Neuropsychopharmacology*, 18 (5), pp. 383–389.

Псориазис:

Kendall, A.C. and Nicolaou, A., 2013. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. *Progress in Lipid Research*, 52 (1), pp. 141–164.

Kim, J.Y., et al., 2013. Expression of cannabinoid receptor type 1–2 in the normal and diseased skin. *Journal of Dermatological Science*, 69 (2), p. 25.

Wilkinson, J.D. and Williamson, E.M., 2007. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism

and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *Journal of Dermatological Science*, 45 (2), pp. 87–92.

Шизофрения:

Deiana, S., 2013. Medical use of cannabis. *Cannabidiol: A new light for schizophrenia? Drug Testing and Analysis*, 5 (1), pp. 46–51.

Fernández-Ruiz, J., et al., 2013. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75 (2), pp. 323–333.

Fitzcharles, M.-A., McDougall, J., Ste-Marie, P.A., and Padjen, I., 2012. Clinical implications for cannabinoid use in the rheumatic diseases: Potential for help or harm? *Arthritis & Rheumatism*, 64 (8), pp. 2417–2425.

Gerth, C.W., et al., 2003. The natural cannabinoid cannabidiol in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 60(1, Supplement), p. 284.

Gururajan, A., Taylor, D.A., and Malone, D.T., 2011. Effect of cannabidiol in an MK-801-rodent model of aspects of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 222 (2), pp. 299–308.

Терпени

Chang, H.-J., Kim, H.J., and Chun, H.S., 2007.

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) for neuroprotective activity of terpenoids. *Life Sciences*, 80 (9), pp. 835–841.

Degenhardt, J., Köllner, T.G., and Gershenzon, J., 2009. Monoterpene and sesquiterpene synthases and the origin of terpene skeletal diversity in plants. *Phytochemistry*, 70 (15–16), pp. 1621–1637.

Hillig, K.W., 2004. A chemotaxonomic analysis of terpenoid variation in *Cannabis*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 32 (10), pp. 875–891.

McPartland, J.M. and Priutt, P.L., 1999. Side effects of pharmaceuticals not elicited by comparable herbal medicines: the case of tetrahydrocannabinol and marijuana. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 5 (4), pp. 57–62.

Russo, E.B., 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163 (7), pp. 1344–1364.

Допълнителна информация

Ben Amar, M., 2006. Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 105 (1–2), pp. 1–25.

De Petrocellis, L., et al., 2011. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Canna-

- bis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *British Journal of Pharmacology*, 163 (7), pp. 1479–1494.
- Fishbein, M., et al., 2012. Long-term behavioral and biochemical effects of an ultra-low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC): neuroprotection and ERK signaling. *Experimental Brain Research*, 221 (4), pp. 437–448.
- González, C., et al., 2011. Cannabinoid/agonist WIN 55,212-2 reduces cardiac ischaemia–reperfusion injury in Zucker diabetic fatty rats: role of CB2 receptors and iNOS/eNOS. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27 (4), pp. 331–340.
- Herring, A.C., Faubert Kaplan, B.L., and Kaminski, N.E., 2001. Modulation of CREB and NF- κ B signal transduction by cannabinol in activated thymocytes. *Cellular Signalling*, 13 (4), pp. 241–250.
- Izzo, A.A., et al., 2009. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30 (10), pp. 515–527.
- Jan, T.R., Rao, G.K. and Kaminski, N.E., 2002. Cannabinol enhancement of interleukin-2 (IL-2) expression by T cells is associated with an increase in IL-2 distal nuclear factor of activated T cell activity. *Molecular Pharmacology*, 61 (2), pp. 446–454.
- Le Foll, B., Trigo, J.M., Sharkey, K.A., and Le Strat, Y., 2013. Cannabis and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) for weight loss? *Medical Hypotheses*, 80 (5), pp. 564–567.
- Mediavilla, V. and Steinemann, S., 1997. Essential oil of *Cannabis sativa* L. strains. *Journal of the International Hemp Association*, 4 (2), pp. 82–84.
- Turner, C.E., Elsohly, M.A. and Boeren, E.G., 1980. Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents. *Journal of Natural Products*, 43 (2), pp. 169–234.
- Vindenes, V., et al., 2013. Has the intake of THC by cannabis users changed over the last decade? Evidence of increased exposure by analysis of blood THC concentrations in impaired drivers. *Forensic Science International*, 226 (1–3), pp. 197–201.
- Weiss, L., et al., 2008. Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology*, 54 (1), pp. 244–249.
- Wright, M.J., Jr., Vandewater, S.A., Parsons, L.H. and Taffe, M.A., 2013. Δ^9 -tetrahydrocannabinol impairs reversal learning but not extra-dimensional shifts in rhesus macaques. *Neuroscience*, 235, pp. 51–58.