

Когнитивные расстройства у пациентов с ожирением. Роль эндогенных каннабиноидов

И.Б. Зуева, К.И. Ванаева, Е.В. Шляхто

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Зуева И.Б. — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением № 1 для больных с инфарктом миокарда; Ванаева К.И. — врач кардиологического отделения № 1 для больных с инфарктом миокарда; Шляхто Е.В. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 496–86–00. E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

Резюме

Актуальность. Эндоканнабиноидная система принимает участие в различных физиологических процессах, в том числе связанных с памятью и обучением. Активация эндоканнабиноидной системы у пациентов с ожирением может быть одним из механизмов, лежащих в основе формирования когнитивного дефицита.

Цель исследования — анализ взаимосвязи показателей когнитивных функций и активности эндоканнабиноидной системы у пациентов с ожирением. **Материалы и методы.** В исследование были включены 32 больных (18 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 35 до 55 лет. Средний возраст составил $47,8 \pm 2,3$ года. Всем пациентам выполнялось нейропсихологическое тестирование, оценивался когнитивный вызванный потенциал (КВП) для оценки ментальных функций, определялся уровень эндогенных каннабиноидов.

Выводы. У пациентов с ожирением отмечается развитие когнитивного дефицита по результатам нейропсихологических тестов и количественного определения когнитивных функций. КВП является объективным и ранним признаком когнитивных расстройств у пациентов с ожирением. Активация эндоканнабиноидной системы ассоциирована с развитием когнитивного дефицита в данной группе больных.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, абдоминальное ожирение, эндогенные каннабиноиды.

The cognitive dysfunction in patients with obesity. Role of the endocannabinoids

I.B. Zueva, K.I. Vanaeva, E.V. Shlyakhto

Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 496–86–00. E-mail: iravit@yandex.ru (Zueva Irina, MD, PhD the Chief of the Cardiology Department № 1 for the patients with Acute Coronary Syndrome).

Abstract

The endocannabinoid system plays an important role in different physiological processes including memory and learning. Its activation can affect cognitive function and cause cognitive deficit in obese patients. **Objective.** To assess the association between cognitive function and activity of the endocannabinoid system in obese patients.

Design and methods. 32 subjects (18 females and 14 males) aged 35–55 years old (mean age — $47,8 \pm 2,3$ years) were included in the study. All participants underwent neuropsychological testing, assessment of cognitive evoked potentials and plasma level of the endocannabinoids. **Results.** Our study showed that obese patients demonstrate cognitive dysfunction. Cognitive evoked potential is an objective and early sign of cognitive dysfunction. Activation of the endocannabinoid system is associated with cognitive deficit in obese patients.

Key words: cognitive dysfunction, abdominal obesity, endogenous cannabinoids.

Статья поступила в редакцию: 23.03.12. и принята к печати: 30.03.12.

Введение

Проведенные к настоящему времени исследования показывают, что когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие степени деменции, отмечаются у 11–17 % пожилых людей [1].

Как известно, на развитие когнитивных расстройств влияет возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение, дислипидемия [2–6]. В настоящее время нет единого мнения, является ли ожирение самостоятельным фактором риска развития когнитивного дефицита. В ряде исследований было показано, что наличие ожирения в течение длительного периода времени может способствовать развитию когнитивной дисфункции в пожилом возрасте [7–9]. Влияние ожирения на когнитивные функции может осуществляться посредством нескольких механизмов (инсулинорезистентность, воспаление, эндотелиальная дисфункция). Одним из них может быть гиперактивация эндоканнабиноидной системы.

Эндоканнабиноидная система — это комплексная эндогенная сигнальная система, влияющая на различные метаболические процессы [10]. Было показано, что эндоканнабиноидная система регулирует энергетический обмен и метаболический гомеостаз, так же как и поведение, например, прием пищи [11–15]. Другие функции эндоканнабиноидной системы в нормальной физиологии могут быть связаны с эндокринными и сосудистыми реакциями, регуляцией иммунитета, ноцицепцией, нейропротекцией и ремоделированием костей [16].

В наши дни описано три типа каннабимиметиков: каннабиноиды растений, которые встречаются только в конопле; эндогенные каннабиноиды (или эндоканнабиноиды), которые вырабатываются в головном мозге и периферических тканях и синтетические каннабиноиды [17, 18].

В 1988 г. Howlett и ее коллеги, используя радиоактивную методику, выделили молекулярные структуры мозга с высоким сродством к каннабиноидам, получившим название каннабиноидных рецепторов CB1. Позднее, в начале 1990-х годов, были открыты каннабиноидные рецепторы CB2, функционирующие за пределами головного и спинного мозга и связанные с иммунной системой. Вскоре были обнаружены первые эндоканнабиноиды — анандамид (N-арахидонилэтаноламин) и 2-арахидоноилглицерол [19–21]. Таким образом, в настоящее время известно, что эндоканнабиноидная система состоит из трансмембранных эндоканнабиноидных рецепторов (CB1 и CB2), их внутренних лигандов (эндоканнабиноидов) и белков, вовлеченных в эндоканнабиноидный синтез и инактивацию, а также внутриклеточных сигнальных путей [22].

В ряде работ было выявлено увеличение уровня эндогенных каннабиноидов, особенно при висцеральном ожирении [17]. Некоторые исследователи показали, что стимуляция эндоканнабиноидной системы может являться частью патогенеза ожирения [17–20].

Было продемонстрировано, что введение экзогенных каннабиноидов отрицательно влияет на нейрональную активность. Так, введение тетрагидроканнабиола приводит к снижению нейрональных осцилляций, что предположительно является механизмом каннабиноид-индуцированного дефицита памяти [21].

Каннабиноидные рецепторы (CB1) преобладают в головном мозге и затрагивают множество важных физиологических и поведенческих процессов (табл. 1) [23, 24].

В областях мозга с высокими уровнями CB1 рецепторов их плотность сходна с плотностью

Таблица 1

РЕЦЕПТОРЫ CB1 В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Участок мозга	Функция
Гиппокамп	Когнитивные функции и кодированная память
Мозжечок	Координация моторной функции, позы, баланса
Базальный ганглий	Моторная функция, стимуляция поведения
Гипоталамус	Температурная регуляция, нейроэндокринная регуляция, аппетит
Спинной мозг	Ноцицепция
Ствол мозга	Тошнота, рвота, аппетит
Кора мозга	Когнитивные функции, рвота
Префронтальная кора	Исполнительная функция, стимуляция поведения

γ-аминомасляной кислоты и глутаминовых ионных каналов [25, 26].

Высокая плотность этих рецепторов отмечается в пресинаптических терминалах в областях, связанных с когнитивными функциями, особенно это касается таких процессов, как обучение и память [25]. К этим зонам относятся: гиппокамп, префронтальная кора головного мозга, поясная извилина, базальные ганглии и мозжечок [27]. Эндоканнабиноидная система посредством ее эндогенных лигандов анандамида и 2-арахидоноилглицерола, осуществляет передачу информации в головной мозг [28]. Эндоканнабиноиды синтезируются по требованию [27].

В исследовании влияния экзогенных каннабиноидов на человека выявлено снижение церебрального кровотока в участках головного мозга, участвующих в формировании внимания (париетальная, лобная доли и таламус) [29]. Влияние же эндогенных каннабиноидов на когнитивные функции остается малоизученным.

В диагностике когнитивных нарушений традиционно используются нейропсихологические методы исследования. В большинстве исследований для оценки когнитивных функций использовалась краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), которая представляется недостаточно чувствительной к начальным фазам когнитивного снижения, особенно сосудистой природы [30, 31]. В связи с этим оправдано проведение более углубленного нейропсихологического исследования, включая мнестические тесты с семантическим опосредованием процессов запоминания и воспроизведения [32].

При этом не следует забывать, что хотя усложнение протокола нейропсихологического исследования, несомненно, повышает чувствительность метода, но имеет и отрицательные стороны. Выполнение сложных нейропсихологических тестов в большей степени зависит от динамических факторов, таких как концентрация внимания, настроение пациента, его мотивация к достижению максимального результата. Большое значение имеют также уровень образования и преморбидные мнестико-интеллектуальные способности. И как следствие этого, интерпретация результатов сложных нейропсихологических методик нередко бывает неоднозначной [33].

В связи с этим в последние годы все большее внимание уделяется методикам, объективизирующим информацию о когнитивных нарушениях. Одной из них является определение когнитивных вызванных потенциалов (КВП). Исследование КВП головного мозга основано на регистрации

электрических ответов мозга на экзогенные стимулы (зрительный, слуховой, чувствительный), а также эндогенные события, связанные с ожиданием, распознаванием, принятием решения и инициацией двигательного ответа [34–36]. Существенными преимуществами данной методики являются объективизация получаемых данных, а также возможность выявлять ранние когнитивные нарушения (КН). Данный метод полезен не только для диагностики КН, но также и для проведения дифференциальной диагностики между КН, деменцией и функциональными расстройствами, в том числе депрессией [37–39]. Однако в основном данная методика широко применяется в неврологической практике у пациентов со значимой патологией [40, 41].

Цель исследования

Целью настоящего исследования был анализ взаимосвязи показателей когнитивных функций и активности эндоканнабиноидной системы у пациентов с ожирением.

Материалы и методы

В исследование были включены 32 больных (18 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 35 до 55 лет. Средний возраст составил $47,8 \pm 2,3$ года. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: $\text{масса тела}/\text{рост}^2$ ($\text{кг}/\text{м}^2$) [42]. Масса тела была расценена как нормальная при ИМТ от 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, как избыточная (ИЗМТ) — при ИМТ от 25,0 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, а при ИМТ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ и более было диагностировано ожирение. Высшее образование было у 24 (75 %) пациентов.

Всем больным проводилось измерение антропометрических показателей: окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), ИМТ. Проводилось три измерения артериального давления (АД) с интервалом в 2 минуты, в положении сидя, после 5 минут покоя по стандартной методике.

Глюкоза плазмы и показатели липидного спектра определялись с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе (производство ARCHITECT C8000, Германия). Уровень эндогенных каннабиноидов (анандамида и 2-арахидоноилглицерола) определялся методом хромато-масс-спектрометрии. Уровень инсулина в плазме крови определяли иммуноферментным методом на микрочастицах (МИФА)-AxSymInsulin. Для оценки степени резистентности к инсулину определяли индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) [43].

Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая

Таблица 2

УРОВНИ ЭНДОГЕННЫХ КАННАБИНОИДОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУППАХ

Показатель	Здоровые лица n = 15 (1-я группа)	Ожирение n = 17 (2-я группа)
Возраст, лет	47,4 ± 2,1	47,3 ± 2,2
Анандамид, нг/мл	0,295 ± 0,29	0,598 ± 0,32*
2-арахидоноилглицерол, нг/мл	2,251 ± 1,41	7,008 ± 1,45*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой здоровых пациентов.

Таблица 3

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУППАХ

Показатель	Здоровые лица n = 15 (1-я группа)	Ожирение n = 17 (2-я группа)
ИМТ, кг/м ²	23,63 ± 2,52	30,32 ± 2,43*
ОТ, см	81,7 ± 12,71	97,5 ± 12,81*
ОБ, см	97,7 ± 7,92	113,5 ± 7,54*
САД, мм рт. ст.	119,0 ± 10,96	122,0 ± 10,82
ДАД, мм рт. ст.	80,1 ± 9,71	82,3 ± 9,1
ОХС, ммоль/л	5,1 ± 0,50	5,9 ± 0,52*
ЛПВП, ммоль/л	1,46 ± 0,49	1,34 ± 0,46
ТГ, ммоль/л	1,45 ± 0,87	2,17 ± 0,91*
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,1 ± 0,41	5,4 ± 0,43
Инсулин, мГМЕ/мл	6,85 ± 3,53	12,34 ± 3,68*
Индекс инсулинорезистентности, усл. ед.	1,57 ± 0,81	3,48 ± 0,87*

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; * — $p < 0,05$ в сравнении с группой здоровых пациентов.

шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест «рисования часов», тест «10 слов по Лурии». Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS). Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failure Questionnaire). Результат теста CFQ < 1 оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, CFQ > 1 — как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций.

Количественная оценка когнитивных функций определялась методом когнитивного вызванного потенциала КВП (P300) с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select.

Методика исследования P300 основывается на «odd ball» — парадигме, когда в случайной последовательности подаются серии двух стимулов, среди которых есть «незначимые» (частые) и «значимые» (редкие) стимулы, которые исследуемый должен сосчитать. Для регистрации КВП применяли стимуляцию в виде случайного события в ответ на слуховые стимулы. Использовали слуховой стимул в виде щелчка с отличающимся тоном на значимый стимул. Использовали стимулы с длительностью 50 мс, частотой подачи значимого стимула 2000 Гц и вероятностью 20–30 %; для незначимых — 1000 Гц

и вероятностью 70–80 %. Интенсивность — 80 дБ, период между стимулами — 1 секунда. Применялась бинауральная стимуляция. Эпоха анализа — 750–1000 мс. Число усреднений — 30–70 отдельно для значимых и незначимых стимулов. Частотная полоса — 0,5–30 Гц.

Клиническое значение имели ответы на значимые стимулы.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 с применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде $M \pm SD$. При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы (табл. 2).

Уровень анандамида ($0,598 \pm 0,32$ и $0,295 \pm 0,29$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$) и 2-арахидоноилглицерола ($7,008 \pm 1,45$ и $2,251 \pm 1,41$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$) был выше в группе пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ожирением по сравнению с группой здоровых лиц достоверно различались такие показатели, как ИМТ, ОТ, ОБ (табл. 3).

Уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) достоверно не различались в обеих группах. Средние значения показателей общего холестерина (ОХС) ($5,9 \pm 0,52$ и $5,1 \pm 0,50$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$) и триглицеридов (ТГ) ($2,17 \pm 0,91$ и $1,45 \pm 0,87$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$) были достоверно выше в группе больных с ожирением, по сравнению с группой здоровых лиц.

Всем пациентам определялся уровень инсулина сыворотки крови натощак. При этом у пациентов с ожирением уровень инсулина натощак был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($12,34 \pm 3,68$ и $6,85 \pm 3,53$ мГМЕ/мл соответственно, $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлена значимая положительная связь между уровнем ОХС ($r = 0,58$, $p = 0,002$), холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($r = 0,44$, $p = 0,004$) и анандамидом. Установлена ассоциация между ИМТ ($r = 0,47$, $p = 0,001$), ОТ ($r = 0,65$, $p = 0,003$) и уровнем 2-арахидоноилглицерола. При множественном регрессионном анализе с использованием ОТ, массы тела, ИМТ было выявлено, что наибольшее влияние на уровень 2-арахидоноилглицерола у пациентов с ожирением

оказывала величина ОТ ($\beta = 0,73$, $p < 0,01$): 2-арахидоноилглицерол = $-45,7 + ОТ \times 0,67$; ($R^2 = 0,61$; $F = 6,37$; $p < 0,01$).

Уровень глюкозы сыворотки крови натощак достоверно не различался у пациентов в исследованных группах. В результате проведения корреляционного анализа взаимосвязи между уровнем глюкозы и эндогенных каннабиноидов получено не было.

Индекс инсулинорезистентности у пациентов с абдоминальным ожирением составил $3,48 \pm 0,87$. При этом значения показателя были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы ($3,48 \pm 0,87$ и $1,57 \pm 0,81$ соответственно, $p < 0,05$). Достоверной корреляционной связи между уровнем эндоканнабиноидов и индексом инсулинорезистентности получено не было.

При анализе когнитивных функций было выявлено, что у пациентов с ожирением по сравнению с группой здоровых лиц отмечалось снижение индекса MMSE, страдали процессы запоминания и воспроизведения, отражающие состояние краткосрочной памяти (табл. 4).

У пациентов с ожирением отмечались жалобы на нарушение памяти, что сопровождалось повышением результата теста CFQ ($1,21 \pm 0,28$ и $0,84 \pm 0,23$ балла соответственно, $p < 0,05$), ухудшались параметры краткосрочной ($7,25 \pm 0,95$ и $8,5 \pm 0,87$ балла соответственно, $p < 0,05$) и долгосрочной ($108,0 \pm 8,3$ и $133,0 \pm 9,9$ соответственно, $p < 0,05$) памяти, снижалась способность концентрировать внимание ($197,0 \pm 18,1$ и $148,0 \pm 17,7$ секунды соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых лиц.

Латентный период Р 300 у пациентов в группе с ожирением был достоверно больше ($339,3 \pm 11,2$ и $329,5 \pm 11,6$ мс соответственно, $p < 0,05$), а амплитуда КВП была ниже ($16,4 \pm 5,9$ и $18,2 \pm 6,1$ мкВ соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с ожирением была выявлена значимая связь между латентным периодом КВП и MMSE ($r = -0,32$, $p = 0,001$), вниманием ($r = 0,32$, $p = 0,003$), краткосрочной и долгосрочной памятью ($r = -0,41$, $p = 0,002$; $r = -0,24$, $p = 0,001$).

Установлены достоверные связи между латентным периодом КВП ($r = 0,30$, $p = 0,001$), результатами пробы Шульце ($r = 0,29$, $p = 0,002$), теста «10 слов по Лурии» ($r = -0,37$, $p = 0,001$) и уровнем 2-арахидоноилглицерола.

Обсуждение

Открытие эндоканнабиноидной системы десять лет назад положило начало исследованиям по

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Показатель	Здоровые лица n = 15 (1-я группа)	Ожирение n = 17 (2-я группа)
MMSE, баллы	29,9 ± 1,91	27,7 ± 1,87*
Часы, баллы	9,8 ± 0,93	9,75 ± 0,85
CFQ, баллы	0,84 ± 0,23	1,21 ± 0,28*
10 слов, баллы	8,5 ± 0,87	7,25 ± 0,95*
Тест Шульте, сек.	148,0 ± 17,7	197,0 ± 18,1*
Тест Векслера, ЭПП, баллы	133,0 ± 9,89	108,00 ± 8,3*
КВП (мсек)	329,50 ± 11,6	339,25 ± 11,2*
Амплитуда P300, мкВ	18,2 ± 6,1	16,4 ± 5,9*

Примечание: MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест рисования часов; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; тест Шульте — тест на внимание Шульте; тест Векслера — тест памяти Векслера; ЭПП — эквивалентный показатель памяти; КВП — когнитивные вызванные потенциалы; * — $p < 0,05$ в сравнении с группой здоровых пациентов.

оценке эффектов экзогенных и эндогенных каннабиноидов на рецепторы и функцию головного мозга [44, 45].

Некоторые исследователи считают, что в норме эндоканнабиноидная система может обладать самостоятельным механизмом нейропротекции. Хотя эти механизмы в настоящее время не изучены, некоторые процессы, обсуждаемые в литературе, включают в себя: модуляцию иммунного ответа и освобождение медиаторов воспаления в нейронах, астроцитах, глии, макрофагах, антиоксидантное действие, изменение эндотелиальной активности, модуляцию симпатической пластичности и кальциевого гомеостаза [46–48].

В ряде доклинических исследований было показано, что стимуляция CB1 рецепторов головного мозга способствовала нарушению оперативной памяти, но не оказывала влияния на долговременную память [49–52].

В доклинических исследованиях продемонстрировано, что эндоканнабиноиды могут провоцировать длительную нейрональную депрессию, а блокада селективного CB1 рецептора усиливает мнемонические процессы и улучшает память [53–55]. Более того, у нокаутных по CB1 рецептору мышей отмечалось улучшение памяти [56]. M. Ranganathan и соавторы в 2006 году показали, что введение тетрагидроканнабиола временно ухудшало непосредственное и отсроченное воспроизведение информации.

По данным нейропсихологических тестов в нашем исследовании было выявлено, что у

пациентов с ожирением снижается концентрация внимания и страдает краткосрочная память. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная связь между вниманием ($r = 0,29$, $p = 0,002$), краткосрочной памятью ($r = -0,37$, $p = 0,001$) и уровнем 2-арахидоноилглицерола. Таким образом, эндогенные каннабиноиды, так же как и экзогенные, оказывают влияние не только на процессы памяти, но и внимания.

В результате проведенного исследования нами было показано, что у пациентов с ожирением результат минитеста оценки психического состояния снижался по сравнению с группой здоровых лиц, но, как и показатель теста «рисования часов», не являлся достаточно чувствительным для оценки когнитивной способности у данной группы больных. Чрезвычайно важным оказалось выполнение теста по самооценке когнитивных ошибок (CFQ). В нашем исследовании отмечалась значимая взаимосвязь между результатами теста CFQ и MMSE, что не было получено по результатам работ других исследователей [32]. Поэтому представляется целесообразным проводить тест CFQ у всех пациентов с ожирением, а при результате более единицы — более углубленное изучение когнитивных функций.

В настоящее время гипоталамус, таламус и лобная кора головного мозга рассматриваются исследователями как возможная зона генерации вызванных потенциалов [57]. Эти структуры важны для процессов обучения и памяти [58]. По данным ряда исследователей в этих областях отмечается высокая плотность CB1 рецепторов [25, 27].

Когнитивные, или эндогенные, вызванные потенциалы представляют собой зарегистрированную во времени электрическую активность головного мозга, отражающую определенные фазы корковых процессов восприятия и обработки информации [59, 60].

Эндогенные потенциалы являются объективными показателями состояния когнитивных функций и служат для изучения их нарушений. Одним из компонентов вызванных потенциалов является позитивная волна, которая возникает в интервале 250–450 мс (в среднем около 300 мс) после предъявления стимула. Считается, что этот компонент наиболее тесно связан с когнитивными процессами восприятия и внимания [34–36, 60, 61].

Интересным представляется тот факт, что в результате проведенного исследования были выявлены достоверные изменения при объективизации когнитивных нарушений у пациентов с ожирением ($339,3 \pm 11,2$ и $329,5 \pm 11,6$ мс, $p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами. Также нами продемонстрирована ассоциация латентного периода КВП с результатами теста MMSE ($r = -0,32$, $p = 0,001$), параметрами долгосрочной ($r = -0,24$, $p = 0,001$) и краткосрочной ($r = -0,41$, $p = 0,002$) памяти, вниманием ($r = 0,32$, $p = 0,003$). Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что изменение КВП является объективным и ранним признаком когнитивных расстройств, когда ряд показателей нейропсихологических шкал могут находиться в пределах нормальных значений.

Нами была выявлена достоверная связь между КВП ($r = 0,30$, $p = 0,001$) и уровнем 2-арахидоноилглицерола. С учетом локализации зон генерации вызванных потенциалов и высокой плотности рецепторов СВ1 в тех же зонах можно предположить влияние эндогенных каннабиноидов на количественные показатели когнитивных функций. Мы не обнаружили ассоциации между анандомидом и латентным периодом и амплитудой КВП. Как известно, анандомид является частичным агонистом СВ1 рецепторов и слабым лигандом СВ2 рецепторов с низкой общей эффективностью, в то время как 2-арахидоноилглицерол, вырабатываемый в большем количестве, чем анандомид, является агонистом обоих рецепторов [62–65]. Возможно, различным влиянием эндогенных каннабиноидов на СВ рецепторы головного мозга объясняются полученные нами результаты.

Доклинические исследования ожирения продемонстрировали, что эндоканнабиноидная система

тесно связана с нарушением гомеостаза липидов и глюкозы [66, 67]. Ряд исследователей показал, что активация эндоканнабиноидной системы стимулирует липогенез, а блокада СВ1 рецепторов способствует улучшению липидных нарушений, сопутствующих ожирению [68–71]. В нашем исследовании получена положительная корреляционная связь между уровнем анандамида и ОХС, ХС ЛПНП.

В проведенном нами исследовании не было получено взаимосвязи между эндогенными каннабиноидами и уровнем глюкозы. Возможно, небольшое количество включенных в исследование пациентов предопределило полученный результат.

Bluher M. и соавторы в 2006 году, Matias I. и соавторы в 2007 году продемонстрировали, что у мужчин и женщин, страдающих абдоминальным ожирением, отмечались повышенные уровни 2-арахидоноилглицерола, но не анандамида в крови [72, 73]. Нами выявлено увеличение концентрации не только 2-арахидоноилглицерола, но и анандамида, а также показана ассоциация между ИМТ ($r = 0,47$, $p = 0,001$), ОТ ($r = 0,65$, $p = 0,003$) и уровнем 2-арахидоноилглицерола, что соответствует результатам, полученным рядом других авторов [17, 66].

Выводы

1. У пациентов с ожирением отмечается развитие когнитивного дефицита по результатам нейропсихологических тестов и количественного определения когнитивных функций.

2. Изменение КВП является объективным и ранним признаком когнитивных расстройств у пациентов с ожирением.

3. Увеличение уровня 2-арахидоноилглицерола ассоциируется со снижением памяти и внимания в группе пациентов с ожирением как по результатам тестирования, так и при количественной оценке когнитивных функций.

4. Нарушение липидного обмена у пациентов с ожирением тесно связано с увеличением уровня эндогенных каннабиноидов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте // Рус. мед. журн. — 2004. — № 10. — 573–576. / Zacharov V.V., Yachno N.N. Mild cognitive disorder in elderly and old age // Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]. — 2004. — № 10. — P. 573–576 [Russian].

2. Гаврилова С.И. Мягкое когнитивное снижение — доклиническая стадия болезни Альцгеймера? // *Consilium Medicum*. — 2004. — № 2. — С. 153–156. / Gavrilova S.I. Mild cognitive decrease — preclinic stage Alzheimer's disease? // *Consilium Medicum*. — 2004. — № 2. — P. 153–156 [Russian].
3. Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л. и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — Т. 17, № 5. — С. 432–441. / Zueva I.B., Vanaeva K.I., Sanec E.L., Piotrovskaya V.R., Genikhovich E.L., Kirillova V.I., Shlyakhto E.V. Association of cognitive function with cardiovascular risk factors in middle aged individuals // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2011. — Vol. 17, № 5. — P. 432–441 [Russian].
4. Mossello E., Ballini E., Boncinelli M. et al. Glucagon-like peptide-1, diabetes, and cognitive decline: possible pathophysiological links and therapeutic opportunities // 2011. — Vol. 2011. — P. 24–30.
5. Johnson K.C., Margolis K.L., Espeland M.A. et al. A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2008. — Vol. 56, № 8. — P. 1449–1458.
6. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besancon V. et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: The EVA MRI Cohort // *Neurology*. — 2001. — Vol. 56, № 7. — P. 921–926.
7. Whitmer R.A., Gustafson D.R., Barrett-Connor E., Haan Arterialnaya Gipertenziya M.N., Gunderson E.P., Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later // *Neurology*. — 2008. — Vol. 71, № 14. — P. 1057–1064.
8. Whitmer R.A., Gunderson E.P., Barrett-Connor E., Quesenberry C.P., Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study // *Br. Med. J.* — 2005. — Vol. 330, № 7504. — P. 1360–1364.
9. Gustafson D., Rothenberg E., Blennow K., Steen B., Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163, № 13. — P. 1524–1528.
10. Wang H., Dey S.K., Maccarrone M. Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility // *Endocr. Rev.* — 2006. — Vol. 27, № 5. — P. 427–448.
11. Di Marzo V., Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance // *Nat. Neurosci.* — 2005. — Vol. 8, № 5. — P. 585–589.
12. Cota D., Marsicano G., Tschop M. et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112, № 3. — P. 423–431.
13. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2548–2556.
14. Pagotto U., Vicennati V., Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity // *Ann. Med.* — 2005. — Vol. 37, № 40. — P. 270–275.
15. Hill M.N., Gorzalka B.B. Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2005. — Vol. 15, № 6. — P. 593–599.
16. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain // *Prog. Neurobiol.* — 1999. — Vol. 58, № 4. — P. 315–348.
17. Di Marzo V., Fontana A. Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: «killing two birds with one stone» // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. — 1995. — Vol. 53, № 1. — P. 1–11.
18. Cota D., Woods S. The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*. — 2005. — Vol. 12, № 5. — P. 338–351.
19. Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Science*. — 1992. — Vol. 258, № 5090. — P. 1946–1949.
20. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L. et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 50, № 1. — P. 83–90.
21. Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A. et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 215, № 1. — P. 89–97.
22. Idris A.I., van 't Hof R.J., Greig I.R. et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11, № 7. — P. 774–779.
23. Wilson R.I., Nicoll R.A. Endocannabinoid signaling in the brain // *Science*. — 2002. — Vol. 296, № 5568. — P. 678–682.
24. Alger B.E. Endocannabinoid identification in the brain: Studies of breakdown lead to breakthrough, and there may be NO hope // *Sci. STKE*. — 2005. — Vol. 2005, № 309. — P. pe51.
25. Howlett A.C., Breivogel C.S., Childers S.R., Deadwyler Arterialnaya Gipertenziya S.A., Hampson R.E., Porrino Arterialnaya Gipertenziya L.J. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress // *Neuropharmacology*. — 2004. — Vol. 47, Suppl. 1. — P. 345–358.
26. Croxford J.L. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease // *CNS Drugs*. — 2003. — Vol. 17, № 3. — P. 179–202.
27. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2003. — Vol. 4, № 11. — P. 873–884.
28. Chevaleyre V., Takahashi K.A., Castillo P.E. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS // *Annu Rev. Neurosci.* — 2006. — Vol. 29. — P. 37–76.
29. De Petrocellis L., Cascio M.G., Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 141, № 5. — P. 765–774.
30. de Jager C.A., Schrijnemaekers A.C., Honey T.E., Budge Arterialnaya Gipertenziya M.M. Detection of MCI in the clinic: evaluation of the sensitivity and specificity of a computerised test battery, the Hopkins Verbal Learning Test and the MMSE // *Age Ageing*. — 2009. — Vol. 38, № 4. — P. 455–460.
31. Hogervorst E., Yaffe K., Richards M., Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — № 3. — P. CD003799.
32. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: Медпресс-информ, 2009. — 250 с. / Levin O.S. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. — М.: Medpress-inform. — 2009. — 250 p. [Russian].
33. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей и научных работников. — М., 2004. — 432 с. / Belova A.N. Scale, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. A guide for doctors and scientific workers. — М., 2004. — 432 p. [Russian].

34. Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies // *Psychophysiology*. — 1996. — Vol. 33, № 4. — P. 1001.
35. Polich J. Cognitive brain potentials // *Curr. Directions Psychol. Sci.* — 1993. — Vol. 2. — P. 175.
36. Polich J. Attention, probability and task demands as determinants of P300 latency from auditory stimuli // *EEG Clin. Neurophysiol.* — 1986. — Vol. 63, № 3. — P. 251.
37. Гнездицкий В.В., Шамшинова А.М. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. — М., 2001. — 480 с. / Gnezdinskiy V.V., Shamshinova A.M. The experience of application of evoked potentials in clinical practice. — М., 2001. — P. 480 [Russian].
38. Muscoso E.G., Costanzo E., Daniele O., Maugeri D., Natale E., Caravaglios G. Auditory event-related potentials in subcortical vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease // *J. Neural. Transm.* — 2006. — Vol. 113, № 11. — P. 1779–1786.
39. Sachs G., Anderer P., Margreiter N., Semlitsch H., Saletu B., Katschnig H. P300 event-related potentials and cognitive function in social phobia // *Psychiat. Res.* — 2004. — Vol. 131, № 3. — P. 249–261.
40. Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Ревенок Е.В. и др. Вызванные потенциалы в оценке сенсорных, активирующих и когнитивных функций мозга человека в норме и при сосудистой деменции коркового и подкоркового типа // *Журн. высшей нервной деятельности*. — 1998. — Т. 48. — С. 707–718. / Korepina O.S., Gnezdinskiy V.V., Revenok E.V. et al. Evoked potentials in the evaluation of sensory, activating and cognitive functions of the human brain in normal and vascular dementia of the cortical and subcortical type // *Journal of the High Nervous Activity [Zhurnal Vysshey Nervnoy Deyatelnosti]*. — 1998. — Vol. 48. — P. 707–718 [Russian].
41. Ревенок Е.В., Гнездицкий В.В., Калашникова Л.А. Различия P300, нейропсихологического профиля и когнитивных нарушений при деменции коркового и подкоркового типов // *Физиол. человека*. — 2001. — № 3. — С. 42–53. / Revenok E.V., Gnezdinskiy V.V., Kalashnikova L.A. Differences P300, neuropsychological profile and cognitive impairment in dementia of the cortical and subcortical types // *Human Physiology [Physiologiya Cheloveka]*. — 2001. — Vol. 3. — P. 42–53 [Russian].
42. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Уч. для мед. Вузов. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 398 с. / Blagosklonnaya Y.V., Shlyakhto E.V., Babenko A.U. Endocrinology. Textbook for medical schools. — St Petersburg: SpetsLit, 2004. — P. 398 [Russian].
43. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412–419.
44. Hoffman A.F., Oz M., Caulder T., Lupica C.R. Functional tolerance and blockade of long term depression at synapses in the nucleus accumbens after chronic cannabinoid exposure // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23, № 12. — P. 4815–4820.
45. Sim-Selley L. Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids // *Crit. Rev. Neurobiol.* — 2003. — Vol. 15, № 2. — P. 91–119.
46. Klein T.W. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 5, № 5. — P. 400–411.
47. Freund T.F., Katona I., Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83, № 3. — P. 1017–1066.
48. Hampson A.J., Grimaldi M., Lolic M., Wink D., Rosenthal R., Axelrod J. Neuroprotective antioxidants from marijuana // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 899. — P. 274–282.
49. Hampson R.E., Deadwyler S.A. Role of cannabinoid receptors in memory storage // *Neurobiol. Dis.* — 1998. — Vol. 5, № 6, Pt. B. — P. 474–482.
50. Varvel S.A., Hamm R.J., Martin B.R., Lichtman A.H. Differential effects of delta 9-THC on spatial reference and working memory in mice // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2001. — Vol. 157, № 2. — P. 142–150.
51. Hampson R.E., Simeral J.D., Kelly E.J., Deadwyler S.A. Tolerance to the memory disruptive effects of cannabinoids involves adaptation by hippocampal neurons // *Hippocampus*. — 2003. — Vol. 13, № 5. — P. 543–556.
52. Nakamura E.M., da Silva E.A., Concilio G.V., Wilkinson D.A., Masur J. Reversible effects of acute and long-term administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on memory in the rat // *Drug Alcohol Depend.* — 1991. — Vol. 28, № 2. — P. 167–175.
53. Robinson L., McKillop-Smith S., Ross N.L. et al. Hippocampal endocannabinoids inhibit spatial learning and limit spatial memory in rats // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2007. — Vol. 198, № 4. — P. 551–563.
54. Terranova J.P., Storme J.J., Lafon N. et al. Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716 // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1996. — Vol. 126, № 2. — P. 165–172.
55. Lichtman A.H. SR 141716A enhances spatial memory as assessed in a radial-arm maze task in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 404, № 1–2. — P. 175–179.
56. Wolff M.C., Leander J.D. SR141716A, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, improves memory in a delayed radial maze task // *Eur. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 477, № 3. — P. 213–217.
57. Reibaud M., Obinu M.C., Ledent C., Parmentier M., Bohme G.A., Imperato A. Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knockout mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 379, № 1. — P. R1–2.89.
58. Frodl-Bauch T., Bottlender R., Hegerl U. Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300 // *Neuropsychobiology*. — 1999. — Vol. 40, № 2. — P. 86–94.
59. Hénon H., Pasquier F., Leys D. Poststroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 22, № 1. — P. 61–70.
60. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. — М., 2003. — 264 с. / Gnezdinskiy V.V. Evoked potentials of the brain in the clinical practice. — М., 2003. — 264 p. [Russian].
61. Patel A.B., Kostis J.B., Wilson A.C., Shea M.L., Pressel S.L., Davis B.R. Long-term fatal outcomes in subjects with stroke or transient ischemic attack: fourteen-year follow-up of the systolic hypertension in the elderly program // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39, № 4. — P. 1084–1089.
62. Pacher P., Batkai S., Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy // *Pharmacol. Rev.* — 2006. — Vol. 58, № 3. — P. 389–462.
63. Howlett A.C. Cannabinoid receptor signaling // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2005. — № 168. — P. 53–79.
64. Di Marzo V. Endocannabinoids: synthesis and degradation // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 160. — P. 1–24.
65. Starowicz K., Nigam S., Di Marzo V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids // *Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 114, № 1. — P. 13–33.

66. Poirier B., Bidouard J.P., Cadrouvele C. et al. The anti-obesity effect of rimonabant is associated with an improved serum lipid profile // *Diabetes Obes. Metab.* — 2005. — Vol. 7, № 1. — P. 65–72.
67. Jbilo O., Ravinet-Trillou C., Arnone M. et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance // *Faseb. J.* — 2005. — Vol. 19, № 11. — P. 1567–1569.
68. Julien B., Grenard P., Teixeira-Clerc F. et al. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128, № 3. — P. 742–755.
69. Siegmund S.V., Qian T., de Minicis S. et al. The endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol induces death of hepatic stellate cells via mitochondrial reactive oxygen species // *Faseb. J.* — 2007. — Vol. 21, № 11. — P. 2798–2806.
70. Osei-Hyiaman D., DePetrillo M., Pacher P. et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, № 5. — P. 1298–1305.
71. Gary-Bobo M., Elachouri G., Gallas J.F. et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46, № 1. — P. 122–129.
72. Bluher M., Engeli S., Kloting N. et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55, № 11. — P. 3053–3060.
73. Côté M., Matias I., Lemieux I. et al. Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men // *Int. J. Obes. (Lond).* — 2007. — Vol. 31, № 4. — P. 692–699.
74. Ranganathan M., D'Souza D.C. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review // *Psychopharmacology (Berl).* — 2006. — Vol. 188, № 4. — P. 425–444.