

ЭНДОГЕННЫЕ КАННАБИНОИДЫ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Ирина Борисовна ЗУЕВА, Карина Игоревна ВАНАЕВА

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

Минздравсоцразвития России

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

С целью изучения взаимосвязи показателей когнитивных функций и активности эндоканнабиноидной системы у больных с ожирением обследованы 32 пациента (18 женщин и 14 мужчин) в возрасте $47,81 \pm 2,34$ года. Всем пациентам выполнялось нейропсихологическое тестирование, оценивался когнитивный вызванный потенциал для оценки ментальных функций, определялся уровень эндогенных каннабиноидов. Установлено, что у пациентов среднего возраста с ожирением отмечается развитие когнитивной недостаточности. Активация эндоканнабиноидной системы ассоциирована с развитием когнитивного дефицита в данной группе больных.

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

Проведенные к настоящему времени исследования показывают, что когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие степени деменции, отмечаются у 11–17 % пожилых и старых людей [3]. Как известно, на развитие когнитивных расстройств влияют возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия [21]. В настоящее время нет единого мнения, является ли ожирение самостоятельным фактором риска развития когнитивного дефицита. В ряде исследований показано, что наличие ожирения в течение длительного периода времени может способствовать развитию когнитивной дисфункции в пожилом возрасте [34, 35]. Влияние ожирения на когнитивные функции может осуществляться посредством нескольких механизмов (инсулинорезистентность, воспаление, эндотелиальная дисфункция). Одним из них может быть гиперактивация ЭС.

ЭС – это комплексная эндогенная сигнальная система, влияющая на различные метаболические процессы [33]. Было показано, что ЭС регулирует энергетический обмен и метаболический гомеостаз, так же как и поведение, например прием пищи [13, 25]. Другие функции ЭС в нормальной физиологии могут быть связаны с эндокринными функциями, сосудистыми реакциями, регуляцией иммунитета,

ноцицепцией, нейропротекцией и ремоделированием костей [5].

ЭС берет свое название от конопли обыкновенной (*Cannabis sativa*), однолетнего растения, известного как марихуана. Первые типы каннабиноидов, активных химических компонентов *Cannabis sativa*, ответственных за психотропные и физиологические эффекты растения, обнаружены в XX в. 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; синтетические каннабиноиды [8, 12].

В 1988 г. Howlett и соавт., используя радиоактивную методику, выделили молекулярные структуры мозга с высоким сродством к каннабиноидам, получившие 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 [11, 32]. Таким образом, в настоящее время известно, что ЭС состоит из трансмембранных эндоканнабиноидных рецеп-

Зуева И.Б. – к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 1 для больных с инфарктом миокарда, e-mail: iravit@yandex.ru

Ванаева К.И. – врач кардиологического отделения № 1 для больных с инфарктом миокарда

торов (CB1 и CB2), их внутренних лигандов (эндоканнабиноидов) и белков, вовлеченных в эндоканнабиноидный синтез и инактивацию, а также внутриклеточных сигнальных путей [19].

В ряде работ выявлено увеличение уровня эндогенных каннабиноидов при ожирении, особенно висцеральном [12]. Некоторые исследователи показали, что стимуляция ЭС может являться частью патогенеза ожирения [8, 11, 12]. Показано, 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 [32]. Каннабиноидные рецепторы CB1 преобладают в головном мозге и затрагивают множество важных физиологических и поведенческих процессов [36]. Области мозга с высоким содержанием рецепторов CB₁ также богаты γ -аминомасляной кислотой и глутаминовыми ионными каналами [18].

Высокая плотность этих рецепторов отмечается в пресинаптических терминалах в областях, связанных с когнитивными функциями, особенно это касается таких процессов, как обучение и память [18]. К таким зонам относятся гиппокамп, префронтальная кора головного мозга, поясная извилина, базальные ганглии и мозжечок [26]. ЭС посредством ее эндогенных лигандов анандамида и 2-арахидоноилглицерола осуществляет передачу информации в головной мозг [7]. Эндоканнабиноиды синтезируются по требованию [26].

В исследовании влияния экзогенных каннабиноидов на человека выявлено снижение церебрального кровотока в участках головного мозга, участвующих в формировании внимания (париетальная, лобная доли и таламус) [10]. Влияние эндогенных каннабиноидов на когнитивные функции остается малоизученным. Это и послужило целью настоящего исследования – выполнить анализ взаимосвязи показателей когнитивных функций и активности ЭКС у больных с ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 32 больных (18 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 35 до 55 лет. Средний возраст составил $47,81 \pm 2,34$ года. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кеттле: масса тела/рост² (кг/м²) [1]. Масса тела была расценена как нормальная при ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², как избыточная – при ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м², а при ИМТ 30 кг/м² и более было диагностировано ожирение. Выс-

шее образование было у 24 (75 %) пациентов. Исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.).

У всех больных определяли антропометрические показатели (окружность талии, окружность бедер, ИМТ). Проводилось три измерения артериального давления с интервалом в 2 минуты, в положении сидя, после 5 минут покоя по стандартной методике.

Содержание глюкозы и показатели липидного спектра сыворотки крови определяли с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе (ARCHITECT C8000, Германия), эндогенных каннабиноидов (анандамида и 2-арахидоноил глицерола) – хромато-масс-спектрометрией, инсулина – иммуноферментным методом на микрочастицах AxSymInsulin (“Abbott”). Для оценки степени резистентности к инсулину определяли индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) [23].

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Для определения быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивали с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire), результат теста CFQ < 1 считали показателем незначительного числа жалоб, CFQ > 1 – показателем негативной оценки собственных когнитивных функций. Память анализировали с помощью шкалы Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS). Количественную оценку когнитивных функций выполняли методом когнитивного вызванного потенциала (КВП) (P300) с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select (США).

Методика исследования P300 основывается на парадигме «odd ball», 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 слуховые стимулы в виде щелчков с частотой подачи незначимых стимулов 1000 Гц

и вероятностью 70–80 %, значимых – 2000 Гц и вероятностью 20–30 %. Длительность стимулов – 50 мс, интенсивность – 80 дБ, период между стимулами – 1 с. 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 применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все обследованные пациенты были разделены на две группы. У пациентов с ожирением ($n = 17$) были закономерно выше ИМТ, окружность талии, окружность бедер, чем у лиц группы сравнения ($n = 15$) (табл. 1). По величине систолического и диастолического артериального давления группы достоверно не различались. Содержания общего холестерина и триглицеридов, инсулина натощак, индекс инсулинорезистентности были достоверно выше у больных с ожирением, чем у здоровых лиц.

Концентрация анандамида и 2-арахидоноилглицерола была выше в группе пациентов с ожирением ($0,60 \pm 0,32$ и $7,008 \pm 1,45$ нг/мл соответственно) по сравнению с контрольной

группой ($0,30 \pm 0,29$ и $2,25 \pm 1,41$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа выявлена значимая положительная связь между содержанием анандамида и общего холестерина ($r = 0,58$; $p = 0,002$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($r = 0,44$; $p = 0,004$). Установлена ассоциация между концентрацией 2-арахидоноилглицерола и ИМТ ($r = 0,47$; $p = 0,001$), окружностью талии ($r = 0,65$; $p = 0,003$). Взаимосвязи между уровнем эндогенных каннабиноидов и глюкозы, индексом инсулинорезистентности получено не было.

При анализе когнитивных функций обнаружено, что у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми лицами снижен индекс MMSE, страдают процессы запоминания и воспроизведения, отражающие состояние краткосрочной памяти (табл. 2). У пациентов с ожирением отмечались жалобы на нарушение памяти, что сопровождалось повышением результата теста CFQ, ухудшались параметры краткосрочной (тест «10 слов по Лурии») и долгосрочной (проба Векслера) памяти, снижалась способность концентрировать внимание (проба Шульте) по сравнению с группой здоровых лиц.

Латентный период P300 у пациентов с ожирением был достоверно больше, а амплитуда КВП – ниже, чем в контрольной группе. При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с ожирением была выявлена значимая связь между величиной КВП и MMSE ($r = -0,32$; $p = 0,001$), вниманием ($r = 0,32$; $p = 0,003$), краткосрочной и долгосрочной памятью ($r = -0,41$; $p = 0,002$; $r = -0,24$, $p = 0,001$).

Таблица 1

Антропометрические и биохимические показатели в исследуемых группах

Показатель	Здоровые лица, $n = 15$ (1-группа)	Ожирение, $n = 17$ (2-группа)
Возраст, лет	$47,4 \pm 2,12$	$47,3 \pm 2,23$
ИМТ, кг/м ²	$23,63 \pm 2,52$	$30,32 \pm 2,43^*$
Окружность талии, см	$81,7 \pm 12,71$	$97,5 \pm 12,81^*$
Окружность бедер, см	$97,7 \pm 7,92$	$113,5 \pm 7,54^*$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$119,0 \pm 10,96$	$122,0 \pm 10,82$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$80,1 \pm 9,71$	$82,3 \pm 9,1$
Содержание общего холестерина, ммоль/л	$5,1 \pm 0,50$	$5,9 \pm 0,52^*$
Содержание триглицеридов, ммоль/л	$1,45 \pm 0,87$	$2,17 \pm 0,91^*$
Содержание глюкозы, ммоль/л	$5,1 \pm 0,41$	$5,4 \pm 0,43$
Содержание инсулина, мкМЕ/мл	$6,85 \pm 3,53$	$12,34 \pm 3,68^*$
Индекс инсулинорезистентности	$1,57 \pm 0,81$	$3,48 \pm 0,87^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – отличие от величины соответствующего показателя здоровых лиц статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели когнитивных функций
в исследуемых группах

Показатель	Здоровые лица, $n = 15$ (1-я группа)	Ожирение, $n = 17$ (2-я группа)
MMSE, баллы	$29,9 \pm 1,91$	$27,7 \pm 1,87^*$
Часы, баллы	$9,8 \pm 0,93$	$9,75 \pm 0,85$
CFQ, баллы	$0,84 \pm 0,23$	$1,21 \pm 0,28^*$
10 слов, баллы	$8,5 \pm 0,87$	$7,25 \pm 0,95^*$
Проба Шульте, с	$148,0 \pm 17,7$	$197,0 \pm 18,1^*$
Проба Векслера, эквивалентный показатель памяти, баллы	$133,0 \pm 9,89$	$108,00 \pm 8,3^*$
КВП, мс	$329,50 \pm 11,6$	$339,25 \pm 11,2^*$
Амплитуда P300, мкВ	$18,2 \pm 6,1$	$16,4 \pm 5,9^*$

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

ОБСУЖДЕНИЕ

Открытие ЭС положило начало исследованиям по оценке эффектов экзогенных и эндогенных каннабиноидов на рецепторы и функцию головного мозга [31]. В ряде доклинических исследований показано, что стимуляция рецепторов СВ₁ головного мозга способствовала нарушению оперативной памяти, но не влияла на долговременную память [16, 30].

Также в доклинических исследованиях продемонстрировано, что эндоканнабиноиды могут провоцировать длительную нейрональную депрессию, а блокада селективного рецептора СВ₁ усиливает мнемонические процессы и улучшает память [22, 37]. Более того, у нокаутных по рецептору СВ₁ мышей отмечалось улучшение памяти [29]. М. Ranganathan и соавторы в 2006 г. показали, что введение тетрагидроканнабиола временно ухудшало непосредственное и отсроченное воспроизведение информации.

По данным нейропсихологических тестов в нашем исследовании установлено, что у пациентов с ожирением снижается концентрация внимания и страдает краткосрочная память. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная связь между содержанием 2-арахидоноилглицерола и вниманием, краткосрочной памятью. Таким образом, эндогенные каннабиноиды, так же как экзогенные, оказывают влияние на процессы не только памяти, но и внимания.

В настоящее время гипоталамус, таламус, лобная кора головного мозга рассматриваются исследователями как возможная зона генерации КВП [14]. Эти структуры важны для процессов обучения и памяти [17]. По данным ряда исследователей, в них отмечается высокая плотность рецепторов СВ₁ [18, 26].

Когнитивные, или эндогенные, вызванные потенциалы — зафиксированная во времени электрическая активность головного мозга, отражающая определенные фазы корковых процессов восприятия и обработки информации [4]. Эндогенные потенциалы являются объективными показателями состояния когнитивных функций и служат для изучения их нарушений. Одним из компонентов КВП является позитивная волна — P300, 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 [27, 28]. В результате проведенного нами исследования была выявлена достоверная связь между КВП и уровнем 2-арахидоноилглицерола, что также подтверждает влияние эндогенных каннабиноидов на количественные показатели когнитивных функций.

Доклинические исследования ожирения продемонстрировали, что ЭС связана с нарушением гомеостаза липидов и глюкозы [20]. Ряд исследователей показал, что активация ЭС стимулирует липогенез, а блокада рецепторов СВ₁ способствует улучшению липидных нарушений, сопутствующих ожирению [15, 24]. В нашем исследовании получена положительная корреляционная связь между содержанием анандамида и общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности.

М. Bluher и соавт., I. Matias и соавт. продемонстрировали, что у мужчин и женщин, страдающих абдоминальным ожирением, повышен уровень 2-арахидоноилглицерола, но не анандамида в крови [6, 9]. Нами выявлено увеличение концентрации не только 2-арахидоноилглицерола, но и анандамида, а также показана ассоциация между содержанием 2-арахидоноилглицерола и ИМТ, окружностью талии, что соответствует результатам, полученным рядом других авторов.

В проведенном нами исследовании не было получено взаимосвязи между концентрацией эндогенных каннабиноидов и глюкозы. Возможно, небольшое количество включенных в исследование пациентов предопределило полученный результат.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ожирением отмечается развитие когнитивного дефицита по результатам нейропсихологических тестов и количественного анализа когнитивных функций.
2. 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.
3. Нарушение липидного обмена у пациентов с ожирением тесно связано с увеличением уровня эндогенных каннабиноидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю.* Эндокринология. Учебник для медицинских вузов. СПб.: СпецЛит, 2004. 398 с.
2. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.
3. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте // Рус. мед. журн. 2004. (10). 573–576.
4. *Коберская Н.Н.* Когнитивный потенциал P300 // Неврол. журн. 2003. (6). 34–42.
5. *Ameri A.* The effects of cannabinoids on the brain // Prog. Neurobiol. 1999. 58. 315–348.
6. *Blucher M., Engeli S., Kloting N. et al.* Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity // Diabetes. 2006. 55. 3053–3060.
7. *Chevalere V., Takahashi K.A., Castillo P.E.* Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS // Annu. Rev. Neurosci. 2006. 29. 37–76.
8. *Cota D., Woods S.* The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. 2005. 12. 338–351.
9. *Cote 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. 31. 692–699.
10. *De Petrocellis L., Cascio M.G., Di Marzo V.* The endocannabinoid system: a general view and latest additions // Br. J. Pharmacol. 2004. 141. 765–774.
11. *Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // Science. 1992. 258. 1946–1949.
12. *Di Marzo V., Fontana A.* Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'killing two birds with one stone' // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 1995. 53. 1–11.
13. *Di Marzo V., Matias I.* Endocannabinoid control of food intake and energy balance // Nat. Neurosci. 2005. 8. 585–589.
14. *Frodl-Bauch T., Bottlender R., Hegerl U.* Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300 // Neuropsychobiology. 1999. 40. 86–94.
15. *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 // Hepatology. 2007. 46. 122–129.
16. *Hampson R.E., Deadwyler S.A.* Role of cannabinoid receptors in memory storage // Neurobiol. Dis. 1998. 5. 474–482.
17. *Hénon H., Pasquier F., Leys D.* Poststroke dementia // Cerebrovasc. Dis. 2006. 22. 61–70.
18. *Howlett A.C., Breivogel C.S., Childers S.R. et al.* Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress // Neuropharmacology. 2004. 47. (Suppl. 1). 345–358.
19. *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. 11. 774–779.
20. *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. 19. 1567–1569.
21. *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. 56. 1449–1458.
22. *Lichtman A.H.* SR 141716A enhances spatial memory as assessed in a radial-arm maze task in rats // Eur. J. Pharmacol. 2000. 404. 175–179.
23. *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. 28. (7). 412–419.
24. *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. 115. 1298–1305.
25. *Pagotto U., Vicennati V., Pasquali R.* The endocannabinoid system and the treatment of obesity // Ann. Med. 2005. 37. 270–275.
26. *Piomelli D.* The molecular logic of endocannabinoid signaling // Nat. Rev. Neurosci. 2003. 4. 873–884.

27. Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies // *Psychophysiology*. 1996. 33. 334–353.
28. Polich J. Attention, probability and task demands as determinants of P300 latency from auditory stimuli // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1986. 63. 251–259.
29. Reibaud M., Obinu M.C., Ledent C. *et al.* Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice // *Eur. J. Pharmacol.* 1999. 379. R1–2.
30. Robinson L., McKillop-Smith S., Ross N.L. *et al.* Hippocampal endocannabinoids inhibit spatial learning and limit spatial memory in rats // *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. 198. 551–563.
31. Sim-Selley L. Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids // *Crit. Rev. Neurobiol.* 2003. 15. 91–119.
32. Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A. *et al.* 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995. 215. 89–97.
33. Wang H., Dey S.K., Maccarrone M. Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility // *Endocr. Rev.* 2006. 27. 427–448.
34. Whitmer R.A., Gustafson D.R., Barrett-Connor E. *et al.* Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later // *Neurology*. 2008. 71. 1057–1064.
35. Whitmer R.A., Gunderson E.P., Barrett-Connor E. *et al.* Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study // *BMJ*. 2005. 330. 1360–1364.
36. Wilson R.I., Nicoll R.A. Endocannabinoid signaling in the brain // *Science*. 2002. 296. 678–682.
37. Wolff M.C., Leander J.D. SR141716A, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, improves memory in a delayed radial maze task // *Eur. J. Pharmacol.* 2003. 477. 213–217.

THE ENDOGENOUS CANNABINOID AND COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH OBESITY

Irina Borisovna ZUEVA, Karina Igorevna VANAEVA

*Federal Center for Heart, Blood, and Endocrinology n.a. V.A. Almazov
197341, Sankt-Petersburg, Akkuratov str., 2*

Aim. To see the association between cognitive function and activity of the endocannabinoid system in patients with obesity. **Material and methods.** 32 patients (18 female and 14 men) (mean age 47.81 ± 2.34) have been examined. All participants underwent neuropsychological testing, cognitive evoked potential and level of the endocannabinoids measures. **Results.** It has been shown that cognitive dysfunction has been revealed in patients of middle age with obesity. Activation of the endocannabinoid system was associated with cognitive deficiency in this group.

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

Zueva I.B. – candidate of medical sciences, head of cardiology department № 1 for patients with myocardial infarction, e-mail: iravit@yandex.ru

Vanaeva K.I. – doctor of cardiology department № 1 for patients with myocardial infarction, e-mail: iravit@yandex.ru