

Прогностическое значение уровней эндогенных каннабиноидов в развитии когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением

К. И. Моносова¹, Е. И. Баранова²,
В. Р. Пиотровская², Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Моносова Карина Игоревна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: kkomova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
01.05.15 и принята к печати 10.06.15.

Резюме

Цель исследования — определить роль эндоканнабиноидной системы в формировании когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией (АГ) и абдоминальным ожирением (АО). **Материалы и методы.** Обследовано 117 пациентов (средний возраст $46,8 \pm 6,0$ года) с АГ и АО. Группа контроля — 25 нормотензивных обследованных с нормальной окружностью талии (средний возраст $45,3 \pm 5,8$ года). Всем обследованным выполнено комплексное нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивных функций (Краткая шкала оценки психического статуса, проба на рисование часов со стрелками, опросник самооценки памяти, тест на вербальную беглость, тест памяти Векслера, тест таблицы Шульце, тест «10 слов»). Определение уровней эндоканнабиноидов — анандамида и 2-арахидоноилглицерола (2-АГ) — сыворотки крови проводилось методом жидкостной хроматомасспектрометрии. **Результаты.** Уровни анандамида сыворотки крови у пациентов с АО и с сочетанием АО и АГ составили $0,67 \pm 0,34$ и $0,54 \pm 0,19$ нг/мл соответственно и были выше, чем у обследованных группы контроля — $0,36 \pm 0,10$ нг/мл ($p < 0,001$ и $p = 0,0018$ соответственно) и выше, чем у пациентов с изолированной АГ — $0,43 \pm 0,04$ нг/мл ($p = 0,006$ и $p = 0,034$ соответственно). Уровни 2-АГ у пациентов с сочетанием АО и АГ ($17,7 \pm 12,2$ нг/мл), но не у нормотензивных пациентов с АО ($11,3 \pm 9,4$ нг/мл) были выше, чем у обследованных группы контроля — $7,2 \pm 4,4$ нг/мл ($p = 0,0025$ и $p = 0,10$ соответственно), и выше, чем у пациентов с изолированной АГ — $9,9 \pm 6,5$ нг/мл ($p = 0,036$ и $p = 0,65$ соответственно). ROC-анализ показал значение AUC (Area Under Curve — площадь под кривой) для 2-АГ — $0,74 \pm 0,077$ и $0,54 \pm 0,099$ для анандамида, что оценивает диагностическую эффективность 2-АГ как хорошую, а анандамида — как неудовлетворительную. Установлено оптимальное пороговое значение уровня 2-АГ — $5,4$ нг/мл, определяющее прогноз развития когнитивных нарушений с чувствительностью 83,3 % и специфичностью 64,3 %. Проведен расчет относительного риска возникновения когнитивных нарушений в группах обследованных с разным уровнем 2-АГ, в соответствии с пороговым значением, вычисленным при проведении

РОС-анализа. Установлено, что относительный риск возникновения когнитивных нарушений в группах обследованных с уровнем 2-АГ $> 5,4$ нг/мл в 2,14 раза выше (95-процентный доверительный интервал 1,14–4,04, $p = 0,019$), по сравнению с пациентами, у которых уровень 2-АГ $\leq 5,4$ нг/мл. **Выводы.** У больных АО и АГ с уровнем 2-АГ сыворотки крови более чем 5,4 нг/мл риск развития когнитивных нарушений выше в 2,14 раза в сравнении с пациентами с уровнем 2-АГ, не превышающим 5,4 нг/мл.

Ключевые слова: анандамид, 2-арахидоноилглицерол, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение.

Для цитирования: Моносова К. И., Баранова Е. И., Пиотровская В. Р., Шляхто Е. В. Прогностическое значение уровней эндогенных каннабиноидов в развитии когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):319–328. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-319-328.

Role of endocannabinoid serum levels in cognitive impairments in obesity and hypertension

K. I. Monosova¹, E. I. Baranova², V. R. Piotrovskaya²,
E. V. Shlyakhto^{1, 2}

¹Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Karina I. Monosova,
Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: kkomova@yandex.ru

Received 1 May 2015;
accepted 10 June 2015.

Abstract

Objective. To evaluate possible role of endocannabinoid (EC) serum levels, such as anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), on formation of cognitive impairment in hypertensive and obese patients.

Design and methods. Altogether 117 patients (mean age $46,7 \pm 5,9$ years) with essential hypertension and abdominal obesity were included. The control group included 25 nonobese normotensive patients (mean age $45,3 \pm 5,8$ years). Comprehensive neuropsychological testing was conducted. Serum levels of AEA and 2-AG were measured by liquid chromatography-mass spectrometry. **Results.** The ROC analysis showed an AUC (Area Under Curve) value for 2-AG $0,74 \pm 0,077$ и $0,54 \pm 0,099$ for anandamide that corresponds to the good diagnostic efficacy of 2-AG and unsatisfactory efficacy of anandamide. Maximum threshold value for 2-AG, defining the risk of cognitive impairment (sensitivity — 83,3 %, specificity — 64,3 %) was 5,4 ng/ml. We also calculated relative risk of cognitive impairment in the groups of patients with different levels of 2-AG in accordance with the threshold value. The relative risk of cognitive impairment in patients with 2-AG $> 5,4$ ng/ml was 2,14 (95 % confidence interval 1,14 to 4,04, $p = 0,019$) compared to those with 2-AG $< 5,4$ ng/ml. **Conclusions.** In obese and hypertensive patients with plasma 2-AG level more than 5,4 ng/ml the risk of cognitive impairment is 2,14 times higher compared to patients with 2-AG plasma level less or equal to 5,4 ng/ml.

Key words: anandamide, 2-arachidonoylglycerol, cognitive impairment, hypertension, abdominal obesity.

For citation: Monosova K. I., Baranova E. I., Piotrovskaya V. R., Shlyakhto E. V. Role of endocannabinoid serum levels in cognitive impairments in obesity and hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):319–328. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-319-328.

Введение

Нарушения высших мозговых функций являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, поскольку возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности человека, а в ряде случаев — к инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих [1]. Изучение механизмов, способствующих развитию когнитивных нарушений (КН) и их прогрессированию, имеет большое социально-экономическое значение.

К факторам риска развития КН относятся пожилой возраст и нездоровый образ жизни, что в сочетании с наследственной предрасположенностью запускает реализацию сложных патогенетических механизмов формирования когнитивной дисфункции.

Артериальную гипертензию (АГ) в настоящее время считают главным фактором риска развития КН и сосудистой деменции [2]. В отличие от АГ влияние абдоминального ожирения (АО) на когнитивные функции менее изучено. Ранее когнитивные функции в основном оценивались у лиц пожилого возраста. Ретроспективно у этих пациентов оценивались возможные факторы риска КН, в том числе избыточная масса тела и ожирение [3]. Хорошо известно, что висцеральная жировая ткань вырабатывает множество биологически активных веществ, цитокинов и провоспалительных факторов. К механизмам, которые могут лежать в основе формирования КН при АО, относятся инсулинорезистентность, АГ, субклиническое хроническое воспаление, дислипидемия [4]. Вместе с тем данные механизмы не могут полностью объяснить генез когнитивных нарушений у пациентов с АО и АГ.

Принципиально новым, перспективным направлением в изучении причин развития КН пациентов с АО и АГ является исследование роли эндоканнабиноидной системы (ЭКС).

ЭКС — это физиологическая нейрорегуляторная система, контролирующая энергетический гомеостаз [5]. Она играет важную роль в регуляции пищевого поведения, принимает участие в регуляции липидного и углеводного обмена, влияет на способность к обучению, участвует в формировании процессов памяти и эмоций, в формировании центральной и периферической болевой чувствительности.

Хорошо известно, что лица, регулярно употребляющие каннабис, содержащий растительный агонист каннабиноидных рецепторов, страдают выраженными нарушениями памяти, внимания и способности к обучению [6].

Существуют клинические данные, которые подтверждают гиперактивацию ЭКС при ожирении.

Установлено увеличение концентрации циркулирующего уровня эндогенного каннабиноида — 2-арахидоноилглицерола (2-АГ) у пациентов с АО [7]. В клинических исследованиях доказана способность селективных антагонистов эндоканнабиноидных рецепторов, в том числе препарата римонабант, снижать массу тела и окружность талии. У больных шизофренией римонабант оказывает прокогнитивный эффект [8].

Влияние эндоканнабиноидов на когнитивные функции изучено только у здоровых женщин в возрасте от 18 до 60 лет. В исследовании Ana B. Fagundo и соавторов (2013) были установлены взаимосвязи между уровнем эндогенных каннабиноидов и результатами некоторых нейропсихологических тестов [9].

До настоящего времени не опубликованы данные о прогностической роли эндогенных каннабиноидов в развитии КН у пациентов с АГ и АО.

Исходя из этого, **целью данного исследования** явилось определение роли ЭКС в формировании КН у больных молодого и среднего возраста с АГ и АО.

Материалы и методы

В исследование включены 142 обследованных в возрасте от 35 до 55 лет, которые составили 4 группы: 20 больных АГ, 46 лиц с АО, 51 пациент с сочетанием АГ и АО; в группу контроля вошли 25 нормотензивных обследованных с нормальной окружностью талии. Наличие АО определялось при окружности талии у женщин > 80 см, а у мужчин > 94 см в соответствии с проектом рекомендаций по метаболическому синдрому Российского кардиологического общества. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013) больными АГ считались лица, у которых уровень артериального давления составлял 140/90 мм рт. ст. и выше. Критериями исключения из исследования были: тяжелая АГ, признаки нарушения функции органов-мишеней в виде ассоциированных заболеваний сердца и сосудов, инсульты, транзиторные ишемические атаки, клинически значимая или выявленная по результату пробы с физической нагрузкой ишемическая болезнь сердца, значимые нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов, патология клапанов сердца, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе. Обследованные не курили и не злоупотребляли алкоголем. В исследование также не включались пациенты со значимой сопутствующей патологией и со значимыми эмоциональными и поведенческими расстройствами (депрессия, тревога и другое).

Оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели.

Для определения уровней эндоканнабиноидов сыворотки крови в лаборатории проводилась процедура твердофазной экстракции эндогенных каннабиноидов с последующим хромато-масс-спектрометрическим определением (LC-TQMS, Agilent 1200, Varian 320).

Диагностика и определение выраженности нарушений когнитивных функций проводились с помощью использования нейропсихологических тестов и оценки жалоб пациентов. Нейропсихологические методы исследования включали в себя тестовые наборы с количественной оценкой результатов для скрининга (краткая шкала оценки психического статуса, проба на рисование часов со стрелками) и более чувствительные тесты: опросник самооценки памяти, тест памяти Векслера, тест таблицы Шульте, тест «10 слов», тест на вербальную беглость по категории «животные» и тест «Госпитальная шкала тревоги и депрессии».

Мы использовали следующие диагностические критерии легких КН [10]:

1. Жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача.
2. Легкие КН преимущественно нейродинамического характера, выявленные при нейропсихологическом исследовании.
3. Отсутствие КН по результатам скрининговых шкал деменции — результат краткой шкалы психического статуса не менее 28 баллов.
4. Вторая стадия по общей шкале нарушений.
5. Отсутствие нарушений повседневной активности, в том числе и наиболее сложных ее форм.
6. Отсутствие синдрома умеренных КН.

Для диагностики синдрома умеренных КН мы использовали модифицированные диагностические критерии синдрома умеренных КН (MCI-Revised), J. Touchon, R. Petersen (2004) [10]:

1. Когнитивные нарушения, по словам пациента и/или его ближайшего окружения (последнее предпочтительнее).
2. Признаки ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой для данного индивидуума, которое произошло в недавнее время.
3. Объективные свидетельства КН, полученные с помощью нейропсихологических тестов (снижение результатов нейропсихологических тестов не менее чем на 1,5 стандартных отклонения от среднестатистической возрастной нормы).

4. Нет нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, однако могут быть трудности в сложных видах деятельности.

5. Деменция отсутствует — результат краткой шкалы оценки психического статуса составляет не менее 24 баллов.

Для исключения деменции мы использовали критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и критерии американского руководства по статистике и диагностике психических заболеваний (DSM-IV). В соответствии с данным руководством, в основе диагностики различных нозологических форм деменции лежат следующие общие принципы [10]:

А. Нарушения памяти, как в виде нарушения активного воспроизведения информации, так и в виде недостаточности узнавания материала.

Б. Нарушения других когнитивных функций, по крайней мере, одной из следующих: праксис, гнозис, речь, исполнительные функции.

В. Как А, так и Б выражены в такой степени, что независимо друг от друга оказывают клинически значимое негативное влияние на повседневную жизнь.

Г. Нарушения памяти и других когнитивных функций развиваются в результате установленного органического заболевания головного мозга.

Д. Нарушения памяти и других когнитивных функций отмечаются на фоне ясного сознания пациента.

В зависимости от вида распределения изучаемых количественных переменных результаты их статистической обработки представлены средним значением и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$) или медианой с указанием нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения показателей с нормальным распределением был использован параметрический t-тест Стьюдента; при значимых отличиях распределения показателей от нормального закона — непараметрический U-тест Манна-Уитни. При статистическом сравнении трех и более групп проводился параметрический дисперсионный анализ по Фишеру или ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису. При оценке взаимосвязей вычислялся параметрический коэффициент корреляции Пирсона (r) или ранговый коэффициент корреляции Спирмана (r_s). Применение дискриминантного анализа позволило выявить наиболее значимые факторы риска формирования когнитивных нарушений у пациентов с АГ и АО, а также оценить ранговую значимость этих факторов. Для оценки возможности прогнозирования КН у пациентов с АГ и АО на основании уровней эндоканнабиноидов использован ROC-анализ. Критический уровень

значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Статистический анализ проведен с помощью пакетов программ STATISTICA 10 и SPSS 21 (ROC-анализ).

Результаты

Группы обследованных были сопоставимы по возрасту и не различались в распределении по полу.

При проведении комплексного нейропсихологического тестирования расстройства когнитивных функций были выявлены при помощи традиционных скрининговых тестов у лиц с АГ и у нормотензивных пациентов с АО. Результаты нейропсихологических тестов у пациентов с АО и АГ, а также у здоровых приведены в таблице 1. Более информативными оказались чувствительные и специфичные тесты, в частности, тест «10 слов» по Лурии. Почти у всех пациентов с АО и АГ при выполнении этого теста были выявлены нарушения когнитивных функций. Следует отметить отсутствие межгрупповых различий по результатам теста памяти Векслера, что косвенно демонстрирует сравнительно равный сопоставимый уровень интеллекта в группах обследованных.

Среди пациентов с АГ и АО нарушения когнитивных функций выявлены у 87,5 %, а у 12,5 % когнитивных расстройств не было. Большинство пациентов без когнитивных расстройств относились к группе больных АО. Среди пациентов с АГ лишь у 3 больных нарушений когнитивных функций не было.

У пациентов с АГ и АО выявлены нарушения когнитивных функций разной степени тяжести. У 26,2 % пациентов диагностированы легкие нарушения когнитивных функций, у половины обследованных (50 %) выявлены умеренные нарушения когнитивных функций, а тяжелые расстройства выявлены у 11,3 % пациентов. Среди больных АГ практически не было пациентов без когнитивных расстройств. У больных АГ тяжелые расстройства когнитивных функций встречались в 3,5 раза чаще, чем у нормотензивных лиц с АО. Вместе с тем среди пациентов с АО и нормальным уровнем артериального давления у 69,6 % обследованных выявлены нарушения когнитивных функций, причем у 47,8 % — умеренной степени тяжести.

Уровень анандамида сыворотки крови у обследованных группы контроля составил $0,36 \pm 0,10$ нг/мл. У больных АО уровень этого эндоканнабиноида

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Тест	Группы обследованных				Статистическая значимость	
	АГ (1)	АО (2)	АГ и АО (3)	Здоровые (4)	p [^]	p [*]
Опросник самооценки памяти	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,2	< 0,05	p _{1,4} ≤ 0,05
Тест «10 слов» по Лурии	5,2 ± 1,9	5,6 ± 2,7	5,3 ± 2,1	9,1 ± 0,8	< 0,001	p _{1,4} ≤ 0,001 p _{2,4} ≤ 0,001 p _{3,4} ≤ 0,001
Тест на вербальную беглость по категории «животные»	15,7 ± 4,5	15,8 ± 3,6	13,9 ± 3,1	19,2 ± 0,4	< 0,01	p _{1,4} ≤ 0,01 p _{2,4} ≤ 0,01 p _{3,4} ≤ 0,001
Краткая шкала оценки психического статуса	27,3 ± 2,5	28,2 ± 2,0	27,3 ± 2,3	29,2 ± 0,4	≤ 0,01	p _{1,4} ≤ 0,01 p _{2,4} ≤ 0,01 p _{3,4} ≤ 0,001
Шкала памяти Векслера	122,0 ± 12,9	124,3 ± 20,3	121,4 ± 20,5	119,5 ± 11,5	> 0,05	нз
Таблицы Шульте	9,2 ± 4,2	11,0 ± 4,2	10,0 ± 4,4	14,8 ± 2,1	< 0,001	p _{1,4} ≤ 0,001 p _{2,4} ≤ 0,01 p _{3,4} ≤ 0,001
Проба на рисование часов со стрелками	9,3 ± 0,7	9,2 ± 0,5	9,1 ± 1,0	9,8 ± 0,4	< 0,01	p _{1,4} ≤ 0,01 p _{2,4} ≤ 0,001 p _{3,4} ≤ 0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АО — абдоминальное ожирение; [^] — параметрический дисперсионный анализ по Фишеру; * — критерий Стьюдента; при остальных попарных сравнениях p > 0,05; нз — нет значимых различий.

составил $0,67 \pm 0,34$ нг/мл и был выше, чем у обследованных контрольной группы ($p < 0,001$). Уровень анандамида сыворотки крови у больных АГ составил $0,43 \pm 0,04$ нг/мл и был выше, чем у обследованных контрольной группы ($p < 0,05$). У больных АО уровень анандамида сыворотки крови был выше, чем у больных АГ ($0,67 \pm 0,34$ и $0,43 \pm 0,04$ нг/мл соответственно, $p < 0,01$). Уровень анандамида сыворотки крови у больных с сочетанием АО и АГ составил $0,54 \pm 0,19$ нг/мл и не отличался от уровня анандамида нормотензивных пациентов с АО, но был выше, чем у пациентов с изолированной АГ, и выше, чем у обследованных группы контроля ($p < 0,01$).

Уровень 2-АГ сыворотки крови у обследованных контрольной группы составил $7,2 \pm 4,4$ нг/мл. У больных АО уровень 2-АГ сыворотки крови составил $11,3 \pm 9,4$ нг/мл и не отличался от уровня 2-АГ у обследованных контрольной группы. Уровень 2-АГ сыворотки крови у больных АГ составил $9,9 \pm 6,5$ нг/мл и не отличался от уровня 2-АГ у практически здоровых лиц и у нормотензивных пациентов с АО. Уровень 2-АГ сыворотки крови у больных с сочетанием АО и АГ составил $17,7 \pm 12,2$ нг/мл и не отличался от уровня 2-АГ нормотензивных пациентов с АО, но был выше, чем у пациентов с изолированной АГ ($p < 0,05$), и выше, чем у практически здоровых лиц группы контроля ($p < 0,01$). Результаты исследования уровней эндоканнабиноидов плазмы крови в группах обследованных представлены в таблице 2.

При сопоставлении уровней эндоканнабиноидов сыворотки крови у обследованных с когнитивными нарушениями и без значимых отклонений

по данным нейропсихологического тестирования выявлена взаимосвязь между уровнем 2-АГ и результатами опросника самооценки памяти ($p = 0,0084$), результатами теста на вербальную беглость по категории «животные» ($p = 0,0061$), а также между уровнем обоих эндоканнабиноидов и результатами теста «10 слов» ($p = 0,049$ для анандамида и $p = 0,00001$ для 2-АГ).

В таблице 3 представлены средние значения уровней эндоканнабиноидов при разном качественном результате выполнения нейропсихологических тестов. Выявлена взаимосвязь между уровнями исследуемых эндоканнабиноидов и результатами трех тестов, оценивающих такую когнитивную функцию, как память. Определен более высокий уровень 2-АГ у пациентов с измененной самооценкой памяти, с дефицитом краткосрочной памяти, с трудностями в генерации списка слов определенной семантической категории. Уровень анандамида у пациентов с дефицитом краткосрочной памяти был выше, чем у пациентов без недостаточности этой когнитивной функции.

Для оценки возможного влияния уровней эндоканнабиноидов на степень тяжести КН был проведен дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису, результаты которого представлены в таблице 4. Было определено значимое влияние уровня 2-АГ на выраженность КН ($H = 12,41$; $p = 0,0061$). Выявлен более высокий уровень 2-АГ у пациентов с умеренными и тяжелыми КН, чем у пациентов с легкими КН и у пациентов без КН.

При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные взаимосвязи между уровнем анандамида и количественными результатами теста таблицы Шульте ($r = -0,34$, $p = 0,016$), результатами

Таблица 2

**УРОВЕНЬ АНАНДАМИДА И 2-АРАХИДОНОИЛГЛИЦЕРОЛА
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ**

Показатель	Группы				Статистическая значимость p^*
	АГ (1)	АО (2)	АГ и АО (3)	Контроль (4)	
Анандамид, нг/мл	$0,43 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,34$	$0,54 \pm 0,19$	$0,36 \pm 0,10$	$p_{1,2} \leq 0,01$, $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{1,4} \leq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,01$ $p_{3,4} \leq 0,01$
2-арахидоноилглицерол, нг/мл	$9,9 \pm 6,5$	$11,3 \pm 9,4$	$17,7 \pm 12,2$	$7,2 \pm 4,4$	$p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,01$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АО — абдоминальное ожирение; p^* — критерий Стьюдента; при остальных попарных сравнениях $p > 0,05$.

Таблица 3

**УРОВЕНЬ АНАНДАМИДА И 2-АРАХИДОНОИЛГЛИЦЕРОЛА
У ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМ ДЕФИЦИТОМ И БЕЗ ЗНАЧИМЫХ ОТКЛОНЕНИЙ
ПО ДАННЫМ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ**

Показатель		Me [Q1; Q3]	
		Анандамид, нг/мл	2-арахидоноилглицерол, нг/мл
Краткая шкала оценки психического статуса	КД	0,50 [0,39; 0,82]	11,45 [2,40; 16,95]
	норма	0,43 [0,33; 0,63]	9,50 [4,90; 15,19]
	p	0,13	0,93
Проба на рисование часов со стрелками	КД	0,46 [0,44; 0,52]	15,10 [15,10; 18,80]
	норма	0,44 [0,35; 0,67]	9,12 [4,64; 15,00]
	p	0,73	0,070
Тест таблицы Шульте	КД	0,47 [0,41; 0,64]	9,50 [5,60; 12,90]
	норма	0,43 [0,31; 0,59]	9,12 [4,85; 15,64]
	p	0,16	0,95
Тест Д. Векслера	КД	0,44 [0,34; 0,64]	14,57 [4,90; 15,88]
	норма	0,44 [0,39; 0,65]	9,50 [4,90; 14,25]
	p	0,95	0,59
Опросник самооценки памяти	КД	0,44 [0,35; 0,51]	5,77 [4,64; 10,87]
	норма	0,44 [0,39; 0,68]	13,12 [9,50; 17,44]
	p	0,36	0,0029
Тест «10 слов»	КД	0,47 [0,41; 0,67]	13,12 [8,40; 19,40]
	норма	0,36 [0,31; 0,48]	4,62 [2,51; 5,10]
	p	0,031	0,000013
Тест на вербальную беглость по категории «животные»	КД	0,50 [0,43; 0,66]	10,90 [5,60; 24,00]
	норма	0,41 [0,32; 0,51]	5,75 [3,51; 7,55]
	p	0,15	0,027

Примечание: КД — когнитивный дефицит; p — критерий Манна-Уитни.

Таблица 4

**УРОВЕНЬ АНАНДАМИДА И 2-АРАХИДОНОИЛГЛИЦЕРОЛА
У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

Показатель	Когнитивные нарушения				Результаты дисперсионного анализа		Статистическая значимость критерия Стьюдента при сравнении групп
	Нет (1)	Легкие (2)	Умеренные (3)	Тяжелые (4)	Н	р	
Анандамид, нг/мл	0,44 [0,32; 0,63]	0,43 [0,38; 0,53]	0,44 [0,39; 0,69]	0,44 [0,42; 0,48]	1,08	0,78	нз
2-арахи-доноилглицерол, нг/мл	4,90 [4,28; 9,20]	6,70 [4,77; 14,69]	12,90 [9,50; 22,20]	15,10 [12,55; 16,95]	12,41	0,0061	$P_{1,3} \leq 0,01$ $P_{1,4} \leq 0,05$ $P_{2,3} \leq 0,05$ $P_{4,1} \leq 0,05$

Примечание: нз — нет значимых различий.

количественной оценки теста «10 слов» ($r = -0,36$, $p = 0,004$). Более тесная отрицательная взаимосвязь обнаружена между уровнем 2-АГ и результатами количественной оценки теста «10 слов» ($r = -0,614$, $p < 0,0001$).

Для оценки возможности прогнозирования КН у пациентов с АГ и АО на основании определения уровней эндоканнабиноидов использован метод ROC-анализа. На рисунке 1 представлены ROC-кривые для уровней анандамида и 2-АГ в крови. Анализ ROC-кривых свидетельствует о том, что наибольшей предсказательной способностью обладает 2-АГ; одномерное прогнозирование по уровню анандамида не имеет смысла, так как характеристическая кривая этого показателя близка к опорной линии. Для определения оптимального порога отсечения (порогового значения) выбран критерий максимальной суммарной специфичности (С) и чувствительности (Ч). Точкой отсечения (на рисунке 1 отмечена звездочкой), разделяющей пациентов с КН и без когнитивной дисфункции, для 2-АГ является значение 5,4 нг/мл ($Ч = 83,3\%$, $С = 64,3\%$).

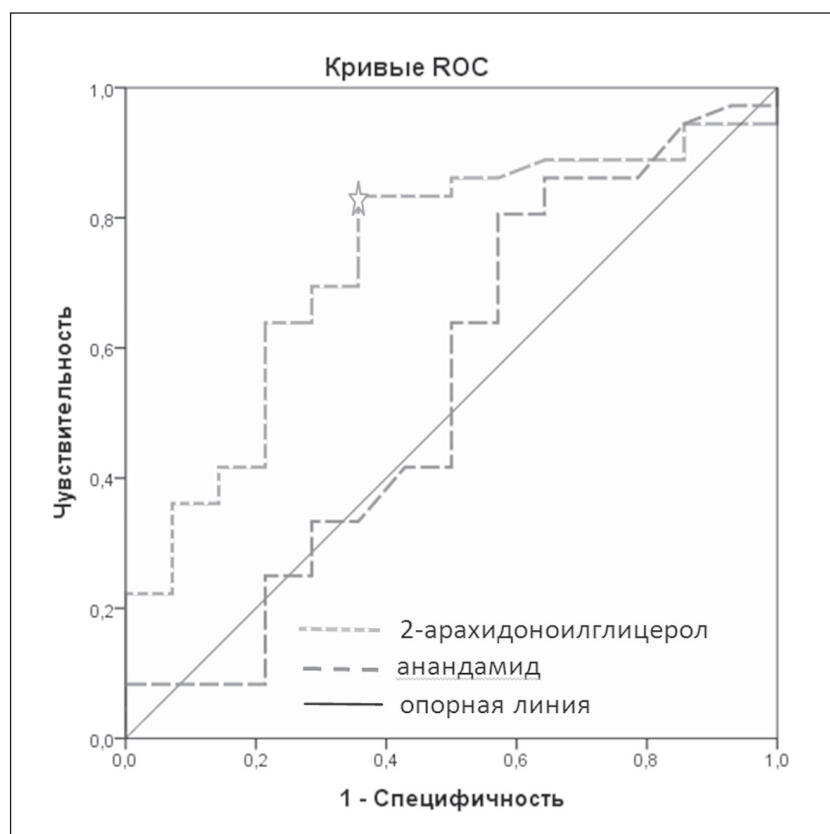
Таким образом, если измеренное у пациента значение 2-АГ превышает уровень 5,4 нг/мл, его следует отнести к группе риска развития КН.

При проведении расчета относительного риска возникновения КН у пациентов с разным уровнем 2-АГ установлено, что относительный риск возникновения КН у пациентов с уровнем 2-АГ $> 5,4$ нг/мл в 2,14 раза выше (при 95-процентном доверительном интервале 1,14–4,04, $p = 0,019$), по сравнению с пациентами с уровнем 2-АГ $\leq 5,4$ нг/мл.

Обсуждение

Известно, что ЭКС — нейрорегуляторная система, контролирующая энергетический гомеостаз. У лиц с ожирением активность ЭКС повышена и нередко выявляются КН. Можно предположить, что одним из патогенетических механизмов, объясняющим развитие КН у пациентов с АО и повышенным уровнем анандамида и 2-АГ, является гиперактивация эндоканнабиноидами ванилоидных рецепторов TRPV1 и каннабиноидных рецепторов CB1 головного мозга. Предполагается, что изменение активности TRPV1 под воздействием каннабиноидов приводит к длительной депрессии нейрональных синапсов (LTD), вследствие чего может возникать уменьшение объема оперативной памяти [11]. Активация эндогенными каннабиноидами CB1 рецепторов нейронов головного мозга вызывает снижение скорости высвобождения ней-

Рисунок 1. ROC-кривые показателей эндоканнабиноидов у пациентов с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией и у обследованных группы контроля



ротрансмиттеров, тем самым замедляя передачу межклеточных сигналов между нейронами, что может объяснять каннабиноид-индуцированный дефицит памяти [12]. Доказано дозозависимое нарушение когнитивных функций, возникающее у людей при интоксикации растительными агонистами каннабиноидных рецепторов [13, 14].

В данном исследовании мы определили влияние эндогенных каннабиноидов на наличие и степень выраженности КН у лиц молодого и среднего возраста с АО и АГ.

Установлено, что уровень анандамида и 2-АГ у больных с сочетанием АО и АГ выше, чем у практически здоровых людей. Уровень анандамида у нормотензивных пациентов с АО был выше, чем у здоровых людей.

Уровни анандамида и 2-АГ выше у больных со снижением оперативной памяти, чем у лиц без этой дисфункции. Вместе с тем доказано, что уровень 2-АГ выше у больных со снижением вербальной беглости и измененной самооценкой памяти. Выявлены отрицательные взаимосвязи между уровнями эндоканнабиноидов и результатами двух нейропсихологических тестов (таблицы Шульте и тест на запоминание 10 слов), оценивающих оперативную память и устойчивость внимания.

Впервые установлен более высокий уровень 2-АГ у пациентов с умеренными и тяжелыми КН по сравнению с пациентами с легкой когнитивной дисфункцией и без КН.

Проведенный ROC-анализ позволил определить пороговое значение уровня 2-АГ у больных с АО и АГ. При уровне 2-АГ > 5,4 нг/мл риск развития КН у больных АО и АГ в возрасте 35–55 лет повышается в 2,14 раза по сравнению с пациентами с более низким значением уровня 2-АГ.

Выводы

1. Уровень анандамида крови у больных АО и АГ выше, чем у здоровых лиц; при этом у больных с сочетанием ожирения и АГ уровень анандамида выше, чем у больных с АГ.

2. Уровень 2-АГ крови у пациентов с сочетанием АО и АГ выше, чем у больных АГ, и выше, чем у здоровых лиц.

3. Уровни анандамида и 2-АГ выше у больных со снижением оперативной памяти, чем у лиц без этой когнитивной дисфункции; а уровень 2-АГ выше у больных со снижением вербальной беглости и измененной самооценкой памяти.

4. У пациентов с умеренными и тяжелыми КН в возрасте 35–55 лет определяется более высокий уровень 2-АГ, чем у пациентов с легкими КН и без когнитивной дисфункции.

5. У больных АО с нормальным и высоким уровнем АД и уровнем 2-АГ крови выше 5,4 нг/мл риск развития КН увеличивается в 2,14 раза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. 3-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 176 с. ISBN 978–5–98322–990–7. [Gusev EI, Bogolepova AN. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. 3-e izd., extra. M.: MEDpress-inform; 2013. 176 p. ISBN 978–5–98322–990–7. In Russian].
2. Остроумова О. Д., Дудаев В. А., Галеева Н. Ю. Артериальная гипертензия и когнитивные функции. Консилиум медикум. 2015;1:6–10. [Ostroumova OD, Dudayev VA, Galeeva NYu. Hypertension and cognitive function. Consillium Medicum. 2015;1:6–10. In Russian].
3. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal: population based study. Br Med J. 2001;322(7300):1447–1451.
4. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Imbimbo BP, Sancarolo D, D'Onofrio G et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and dementia. Current Alzheimer Research. 2011;8(5):492–509.
5. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(9):771–784.
6. Desrosiers NA, Ramaekers JG, Chauchard E, Gorelick DA, Huestis MA. Smoked cannabis' psychomotor and neurocognitive effects in occasional and frequent smokers. J Anal Toxicol. 2015;39(4):251–261.
7. Blüher M, Engeli S, Klötting N, Berndt J, Fasshauer M, Bätke S et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. Diabetes. 2006;55(11):3053–3060.
8. Boggs DL, Kelly DL, McMahon RP, Gold JM, Gorelick DA, Linthicum J et al. Rimonabant for neurocognition in schizophrenia: a 16-week double blind randomized placebo controlled trial. Schizophr Res. 2012;134 (2–3):207–210.
9. Fagundo AB, de la Torre R, Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Pastor A, Casanueva FF et al. Modulation of the endocannabinoids n-arachidonylethanolamine (aEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) on executive functions in humans. Plos one. 2013;8 (6): e66387.
10. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М.: 2005. [Zakharov VV, Yakhno NN. Cognitive disorders in elderly and senile age. Methodological manual for physicians. M.: 2005. In Russian].
11. Amiresmaili S, Shamsizadeh A, Allahtavakoli M, Pourshanzari AA, Roohbakhsh A. The effect of intra-ventral hippocampus administration of TRPV1 agonist and antagonist on spatial learning and memory in male rats. Pharmacol Rep. 2014;66 (1):10–14.
12. Soltesz I, Staley K. High times for memory: cannabis disrupts temporal coordination among hippocampal neurons. Nature Neuroscience. 2006;9(12):1526–1533.
13. Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. Curr Drug Abuse Rev. 2008;1 (1):81–98.

14. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59(9):1337–1343.

Информация об авторах:

Моносова Карина Игоревна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинических исследований и доказательной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Пиотровская Вероника Раймондовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России

Author information:

Karina I. Monosova, MD, Research Assistant, Clinical Trials and Evidence-Based Medicine Department, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Veronika R. Piotrovskaya, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Psychiatry and Narcology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russian Federation;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, Director, Almazov Federal North-West Medical Research Centre, President of the Russian Society of Cardiology.