

*Дмитриев А.Н., Грязева А.А., Несен А.С., Хафизова А.В.,
Самкова И.А., Харсевич Е.Л., Поморцева Н.С.*

Ожирение, метаболический синдром и эндогенная каннабиноидная система. перспективы использования сенситизатора CB1 рецепторов в решении проблемы (обзор литературы)

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Dmitriev A.N., Grjazeva A.A., Nesen A.S., Hafizova A.V., Samkova I.A., Harsevich E.L., Pomortseva N.S.

Adiposity, metabolic syndrome and endocannabinoid system. use prospects sensitizer cb1 receptors in the solution of a problem (The literature review)

Резюме

Эпидемический характер распространения ожирения, тяжесть течения ассоциированных с ним заболеваний и отсутствие ощутимых успехов в решении этой проблемы побуждают к поиску новых эффективных и безопасных средств редукции массы тела. В обзоре литературы кратко изложены роль эндоканнабиноидной системы в развитии ожирения и теоретическое обоснование использования сенситизатора каннабиноидных CB1-рецепторов.

Ключевые слова: ожирение, сенситизатор каннабиноидных CB1-рецепторов

Summary

Epidemic character of distribution of adiposity, weight of a current connected with it of diseases and absence of notable successes in the decision of this problem induce to search of new effective and safe means of a reduction of weight of a body. In the literature review are is short stated a role endocannabinoid systems in development of adiposity and a theoretical substantiation of use cannabinoid CB1-receptors sensitizer.

Key words: adiposity, cannabinoid CB1-receptors sensitizer

Ожирение, охарактеризованное экспертами ВОЗ (1997) как «неинфекционная эпидемия XX века», и сегодня представляет собой актуальную медико-социальную проблему, вызванную глубокими, генетически обусловленными и труднообратимыми нарушениями обмена веществ, сопряжёнными с высоким риском развития ряда заболеваний (сахарного диабета – в 2-10 раз, инфаркта миокарда – в 2 раза, артериальной гипертензии и мозговых инсультов – в 3 раза), послеоперационных осложнений – на 150% [1]), приводящих к снижению качества [2] и продолжительности жизни этой категории пациентов в среднем на 10-12 лет [1].

Одним из ключевых моментов решения этой проблемы является рекомендуемое экспертами ВОЗ (2009) ограничение количества потребляемой пищи (прежде всего, за счёт животных жиров и легко усваивающихся углеводов) и суточной её калорийности (для женщин до 1000-1200 ккал, для мужчин – 1200-1600 ккал) в сочетании с ежедневной 30-минутной физической нагрузкой средней интенсивности. При этом медикаментозные

средства рекомендуются как дополнение к «базовой терапии» пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м², или при его значении ≥ 27 кг/м² и наличии сопутствующей патологии и факторов риска.

Недостаточная эффективность препаратов, разрешённых сегодня для лечения ожирения (метформин, орлистат, акарбоза), обусловлена не только наличием противопоказаний и побочных эффектов, но и отсутствием коррипирующего действия на тонкие механизмы нервной и гуморальной регуляции аппетита – физиологического явления, обеспечивающего выживание, в том числе за счёт депонирования энергоёмких субстанций с участием ряда химических соединений и гормонов, обеспечивающих биологически целесообразную реакцию защиты «запасного» жира, который, как известно, является активным аутокринным, паракринным и эндокринным органом, способным синтезировать и секретировать в кровотоке различные биологически активные соединения пептидной и непептидной природы, играющие важную роль в гомеостазе различных систем, включая метабо-

лизм [3, 4, 5]. К сожалению, эффективно и безопасно повлиять на многие из этих механизмов мы пока не можем.

Изложенные обстоятельства определяют актуальность поиска новых путей и средств решения проблемы.

В условиях, когда использовавшийся до недавнего времени серотонинергический «регулятор аппетита и сжигатель запасного жира» сибутрамин (Меридиа®) оказался небезопасным для здоровья тучных и отозван с фармацевтического рынка США, Канады, Австралии и стран Евросоюза, обнадёживающей представляется попытка фармакологической коррекции пищевого поведения и обмена веществ путём воздействия на эндогенную каннабиондную систему (ЭКБС).

ЭКБС является одним из ключевых регуляторов поступления и усвоения пищи, а также взаимодействия адипоцитов, мезолипидической системы, гипоталамуса и ЖКТ, т.е. эндогенной сигнальной нейрорегуляторной системой, участвующей в формировании аппетита, типов пищевого поведения [6, 7] и в контроле энерго-метаболических процессов, ориентированных на биологически важное поддержание и увеличение массы тела [8, 9, 10].

В норме ЭКБС активируется в ответ на пищевое раздражение и после достижения эффекта насыщения эндоканнабиноиды быстро разрушаются [11, 12]. Потребление же высококалорийной и богатой жирами пищи ведёт к гиперактивации эндоканнабиондной системы в ЦНС (на уровне гипоталамуса и дугообразного ядра) и, следовательно, к повышению аппетита [13, 14], а на периферии – к усилению липогенеза в клетках жировой ткани [15, 13], в том числе посредством влияния на функцию эн-теро- и энтериницитов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатоцитов, скелетной мускулатуры и эндокринных клеток поджелудочной железы [16, 17].

Жировая ткань и ЖКТ тесно связаны между собой, в том числе и посредством эндоканнабиондной системы ЦНС: центральные эффекты лептина опосредуются подавлением эндоканнабиондной системы посредством увеличения синтеза 2-AG и деградации anandamide (см. ниже) [15, 14]; напротив, увеличение синтеза грелина в ситуациях лишения пищи связано с деятельностью эндоканнабиондной системы ЦНС (предполагается, что его орексигенный эффект частично связан с активацией эндоканнабиондной системы [16, 15, 14]).

Действие ЭКБС – двуциклический процесс, в котором первый шаг – захват эндоканнабиноидов клетками, которые являются промежуточным звеном между анандамидом (амидгидролаза жирной кислоты) и 2-АГ (моноацидглицерол липаза), а второй – их гидролиз специфическими гидролазами (см. ниже) [10, 11].

Влияние ЭКБС, в том числе эндоканнабиноидов, продуцируемых в ЖКТ, реализуется через каннабиондные рецепторы двух типов [18, 19, 20]:

а) каннабиондные рецепторы 1 типа (CB1 рецепторы, имеющие 7 трансмембранных доменов) локализируются преимущественно в головном мозге (кора, гиппокамп, базальные ганглии, мозжечок, гипоталамус, ствол мозга, лимбические структуры) [21, 22], но имеются

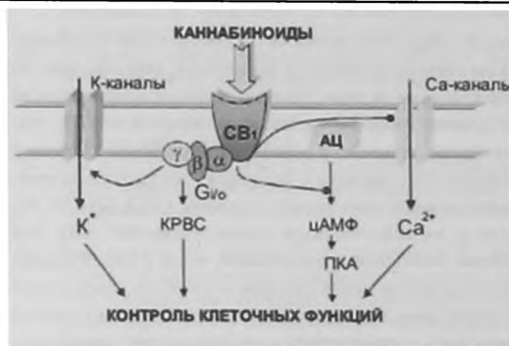


Рис. 1. Системы сопряжения каннабиондных СВ1-рецепторов, связанные с G-белком

также в симпатических нервных окончаниях [21] и в периферических тканях (адипоциты, желудочно-кишечный тракт, миокард, эндотелий сосудов) [23, 21, 22]. Они модулируют высвобождение возбуждающих и тормозных медиаторов, усиливая или угнетая передачу соответствующих сигналов [24, 25, 21].

б) каннабиондные рецепторы 2 типа (CB2 рецепторы) в основном локализируются в лимфоидной ткани и в макрофагах, преимущественно в иммунокомпетентных клетках, где они опосредуют иммуносупрессивный эффект [21] и участвуют в регуляции деятельности иммунной системы организма [22].

Обе группы рецепторов, выполняющие функции нейромодулятора и нейромедиатора, являются трансмембранными G-белками. В настоящее время описаны два лиганда СВ-рецепторов (эндоканнабиноиды), являющихся фосфолипидами [26]:

- анандамид (Anandamide) образуется в результате реакции гидролиза N-арахидонил-фосфатидилэтаноламина; её катализатором является фосфолипаза D),

- 2-арахидоноилглицерол (2-AG) образуется посредством гидролиза лизофосфолипидов или триацилглицеринов).

Функциональная реализация каннабиондных СВ1- и СВ2-рецепторов сопряжена (через Gi/o-белки) с аденилатциклазой (ингибирование) и митоген-активируемой протеинкиназой (активация), рис. 1.

Высвобождающиеся Anandamide и 2-AG проходят через синапс в ретроградном направлении, взаимодействуя с рецепторами СВ1 на пресинаптических аксонах, которые приводят к множеству внутриклеточных событий, модулирующих деятельность этих нейронов.

Окончательный результат действия эндоканнабиноидов зависит от возбудительной или запрещающей природы синапса, приводящего к депрессии или иницированию нейронной передачи [27, 16, 15].

Связывание эндоканнабиноидов с рецепторами СВ1 приводит к повышению аппетита, увеличению веса, липогенеза и к инсулинорезистентности. В гипоталамусе эндоканнабиноиды увеличивают производство орексигенных нейромедиаторов и подавляют анорексигенные сигналы [14]. Возбуждая центр аппетита мезолимбической области, они побуждают к поиску и потреблению прием-

лемой пищи, в то время как в стволе мозга они блокируют сигналы тошноты и насыщения, передаваемые по блуждающим нервам. Помимо этого, эндоканнабиноиды облегчают усвоение питательных веществ в ЖКТ, стимулируют липогенез и ослабляют утилизацию глюкозы в мышцах [16], приводя к ожирению, инсулинорезистентности и метаболическому синдрому (МС) [28, 29, 6], даже у мышей-гипофагов линии "knock-out" [13]. Эти данные позволили предположить, что и у людей ожирение и метаболический синдром могут быть обусловлены гиперактивностью эндоканнабиноидной системы (гиперфагией из-за снижения чувства насыщения, приверженности к жирной пище, лептинорезистентности со снижением расхода энергии и повышением синтеза anandamide, 2-AG и липогенеза) [13].

Поскольку большую часть бихевиорных и метаболических эффектов каннабиноиды реализуют посредством взаимодействия с СВ1-рецепторами, последние рассматриваются в качестве наиболее перспективной фармакологической мишени при лечении ожирения и МС [30, 31, 32]. Уже доказано, что фармакологическая их блокада тормозит липогенез [33], повышает уровень адипонектина (метаболически наиболее активного инсулинсенситайзера, увеличивающего потребление глюкозы мышцами и одновременно снижающего её продукцию в печени) [34, 35], нормализует энергетический баланс и снижает риск развития абдоминального ожирения, дислипидемии, цереброваскулярных нарушений и сахарного диабета 2 типа [28, 33].

Более того, недавние исследования показали, что блокада СВ1-рецепторов может потенциально уменьшать абдоминальное ожирение и другие факторы риска, связанные с кардиометаболическими нарушениями [29, 11].

Созданный на основе данного теоретического посыла антагонист каннабиноидных СВ1-рецепторов акомплиа (Римонабант® - Sanofi Winthrop Industrie, Франция) вселял надежду на успешное решение проблемы ожирения [36], однако при клиническом его применении выявились отрицательные эффекты, послужившие причиной запрещения использования препарата [37, 38].

В сложившейся ситуации внимание клиницистов привлекает новый препарат с принципиально иным механизмом действия (Диетресса® производства ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» - Россия), являющийся одним из средств нового направления фармакотерапии - использование сверхмалых доз антител

к каннабиноидным СВ1 рецепторам [39]. «Диетресса» через механизмы аллостерической модуляции сенситизирует СВ1 рецепторы, что повышает его чувствительность к эндогенным каннабиноидным нейропептидам и нормализует эндоканнабиноидную регуляцию мезолимбической системы, в том числе пищевого центра в гипоталамусе [40].

В доклинических исследованиях препарата была изучена его способность снижать прирост массы тела крыс, находящихся на высококалорийной диете [35, 31]. В полном токсикологическом исследовании была показана безопасность «Диетрессы»: в исследовании острой токсичности, а также при длительном (6-месячном) введении «Диетрессы» крысам и кроликам не было зарегистрировано токсических (гено- и иммунотоксических) эффектов препарата, повреждающего действия на генеративную функцию крыс, нарушения эмбрионального и пост-натального развития крысят при введении «Диетрессы» беременным самкам, а также аллергизирующего действия в стандартных тестах [41, 31].

Всё изложенное, а также результаты исследования клинической эффективности «Диетрессы» при лечении больных ожирением, вселяет надежду, что установленная способность препарата нормализовывать пищевое поведение без тормозящего и стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность, снижать массу тела пациентов посредством центральных и периферических механизмов повышения основного обмена, а также улучшать липидный и углеводный обмен, не вызывая при этом привыкания, лекарственной зависимости и наркотического действия [42, 43, 40], сможет помочь решению проблемы ожирения и связанных с ним расстройствами здоровья тучных пациентов. ■

Дмитриев А.Н. – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и эндокринологии ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Екатеринбург; Грязева А.А., Несеен А.С., Хафизова А.В., Самкова И.А., Харсевич Е.Л., Паморцева Н.С. – студенты 5 курса фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Дмитриев Анатолий Николаевич, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, Тел.: 8-9326162220 E-mail: an-dmitriev@yandex.ru

Литература:

1. Pi-Sunyer F.X. Medical hazards of obesity. Ann Intern Med 1993; 119(7 pt 2): 655-60.
2. Fontaine K.R., Cheskin L.J., Barofsky I.I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. J Fam Pract 1996; 43: 265-70.
3. Дедов И.И. Жировая ткань как эндокринный орган (Обзор литературы). Ожирение и метаболизм 2006; 1(6): 6-13.
4. Garrapa G., Pantanetti P., et al. Adipose tissue as an endocrine organ? A review of recent data related to cardiovascular complications of endocrine dysfunctions. J Cardiovascular Risk 2004; 26: 387-98.
5. Holst J.J., Vilsbüll T., Deacon C.F. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol 2009; 297: 127-36.
6. Cota D., Tschöp M.H. Cannabinoids, opioids and eating

- behavior: the molecular face of hedonism? *Brain Res Rev* 2006; 51:85-107.
7. Magni P., Dozio E., Ruscica M., et al. Feeding behavior in mammals including humans. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1163: 221-232.
8. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Ткаченко Е.В. Роль эндоканнабиноидной системы в патогенезе морбидного ожирения. *РМЖ* 2011; 12: 13-14.
9. Després J.P. The endocannabinoid system: a new target for the regulation of energy balance and metabolism. *Crit Pathw Cardiol* 2007; 6: 46-50.
10. Sipe J., Waalen J., Gerber A., Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 755-59.
11. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 101-22.
12. Monteleone P., Matias I., Martiadis V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. *Neuro-psychopharmacology* 2005; 30: 1216-21.
13. Chowdhury B., Kvist H., Andersson B., et al. CT-determined changes in adipose tissue distribution during a small weight reduction in obese males. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 685-91.
14. Enzi G., Gasparo M., Biondetti P.R., et al. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 739-46.
15. Tokunaga K., Matsuzawa Y., Ishikawa K., Tarui S. A novel technique for determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983; 7: 437-45.
16. Bouchard C., Després J.-P., Maurige P.O. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993; 14: 72-93.
17. Larsson B., Svardsudd K., Welin L., et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1401-04.
18. 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 - 49.
19. Gerard C. M., Mollereau C., Vassart G., Parmentier M. Expression of members of the putative olfactory receptor gene family in mammalian germ cells. *Biochem J* 1991; 279: 129 - 34.
20. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-64.
21. Pertwee R.G. Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 129-80.
22. Pertwee R.G., Brown D.T. Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines; In: *Cannabis. The Genus Cannabis*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam (1998), pp. 125-174.
23. Gebremedhin D., Lange A.R., Campbell W.B., et al. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *Am J Physiol (Heart Circ. Physiol. 45)* 1999; 276: 2085-93.
24. Kim D.J., Fhauer S.A. Functional organization and therapeutic potential of endogenous cannabinoid system. *Brain Res* 2000; 852: 398-405.
25. Ong W.Y., Mackie K. A light and electron microscopic study of the CB1 cannabinoid receptor in monkey basal forebrain. *Neuroscience* 1999; 92: 1177-91.
26. Mechoulam R., Fride E., Di Marzo V. Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol* 1998; 359: 1 - 18.
27. Borkan G.A., Gerzof S.G., Robbins A.H., et al. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1982; 36:172-77.
28. Di Marzo V., Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8: 585-89.
29. Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005; 54: 2838-43.
30. Lee H.K., Choi E.B., Pak C.S. The current status and future perspectives of studies of cannabinoid receptor 1 antagonists as anti-obesity agents. *Curr Top Med Chem* 2009; 9(6): 482-503.
31. Гурьянова Н. Н., Дутина Ю. Л., Жавберт Е. С., Эпштейн О. И. Перспективы применения Диетрессы, нового препарата на основе антител к каннабиноидному рецептору 1 типа, в лечении ожирения. *Электронное периодическое научное издание Вестник Международной академии наук Русская секция. ООО НПФ Материя Медика Холдинг. - М., 2012. - выпуск 1. - С. 34-38.* Режим доступа: http://www.heraldsias.ru/download/articles/07_Gu-rianova_1.pdf
32. Романцова Т. И., Гиляревский С. Р. Кардиометаболический риск и современные подходы к его коррекции. *РМЖ Кардиология* 2008; 16(11): 1576-78.
33. Cota D., Marsicano G., Tschöp M. H., et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 423-31.
34. Кобыгина А.В., Васюкова О.В. Эндоканнабиноиды: новая история древней биологической системы. *Эндокринологический вестник; Совместный выпуск Всероссийской ассоциации эндокринологов. Институт детской эндокринологии ЭНЦ Росмедтехнологий - М., 2008. - выпуск №5. - С. 10.*
35. Чурыканов М.В., Чурыканов В.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы. *Экспериментальная и клиническая фармакология: двухмесячный научно-теоретический журнал* 2004; 67(2): 70-78.
36. Gelfand E.V., Cannon C.P. Rimonabant: A Cannabinoid Receptor Type 1 Blocker for Management of Multiple Cardiometabolic Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1919-26.
37. The European drugs watchdog is recommending doctors do not prescribe the anti-obesity drug Rimonabant, also known as Acomplia. Page last updated at 16:55 GMT, Thursday, 23 October 2008 17:55 UK. Режим доступа: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7687311.stm>
38. Public statement on Acomplia: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union, European Medicines Agency, 2009. Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/1/WC500012189.pdf
39. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы. История одного исследования - М.: Изд-во РАН, 2009. - 336 с.
40. Инструкция по применению препарата «Диетресса» (Регистрационный номер ЛРС-006933/10-210710).
41. Хейфец И. А., Бугаева Л. И., Воробьева Т. М. и др. Экспериментальное исследование эффектов «Диетрессы» — нового препарата для лечения ожирения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2011; 152(9): 290-93.
42. Отчет многоцентрового плацебоконтролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах эффективности и безопасности применения препарата «Диетресса» при избыточной массе тела и ожирении 1-2 степени. М.: «Материя Медика Холдинг», 2011. - 8 с.
43. Мкртумян А.М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы - нового препарата для лечения ожирения. *Эффективная фармакотерапия* 2011; 5 (репринт). - 10 с.