

Эндоканнабиноидная система: структура и потенциальные возможности в регуляции массы тела

Романцова Т.И., Дедов И.И., Кузнецов И.С.

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М.Сеченова

Среди метаболических заболеваний в индустриально развитых странах ожирение по частоте встречаемости занимает лидирующую позицию. Распространенность ожирения, сопоставимая с эпидемией, а также социальная значимость сопутствующих ожирению заболеваний, прежде всего, патологии сердечно-сосудистой системы, явились причиной инициации ширококомасштабных исследований, направленных на тщательное изучение патогенеза заболевания и поиск новых эффективных лекарственных препаратов.

В настоящее время в процессе доклинических и клинических испытаний проводится оценка эффективности и безопасности ингибиторов повторного захвата серотонина и нордреналина, агонистов лептина, ингибиторов гастро-интестинальной липазы, антагонистов нейрпептида Y, агонистов адипонектина и т.д. На сегодняшний день свыше 100 молекул биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции энергетического обмена, расцениваются исследователями как потенциальные мишени для терапевтического воздействия.

Принципиально новым и перспективным направлением явилось изучение эндоканнабиноидной системы — ее структуры, рецепторов, экзогенных и эндогенных лигандов. Результаты этих исследований, в частности, легли в основу успешной разработки римонабанта — антагониста каннабиноидных рецепторов 1 типа, получившего в 2006 году одобрение Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration) для использования в качестве фармакотерапии ожирения и профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Основными представителями семейства эндогенных каннабиноидов являются производные арахидоновой кислоты — анандамид и 2-арахидонилглицерин. Эндоканнабиноиды взаимодействуют с располагающимися на мембране клеток рецепторами, которые также активируются под влиянием Δ9-тетрагидроканнабинола (Δ9 — tetrahydrocannabinol, THC) — важнейшего компонента марихуаны. В США и Европе на сегодняшний день марихуана и другие дериваты конопли являются самыми распространенными нелегально используемы-

ми наркотиками, представляющими собой экстракты растения *Cannabis Sativa* (Конопля посевная).

В целом в состав марихуаны входит порядка 400 компонентов, 60 из которых относится к классу каннабиноидов [5].

Историческая справка

Каннабис (от лат. — *Cannabis*) — род растений, относящихся к семейству коноплевых (*Cannabaceae*), включающих такие виды, как конопля посевная, либо полезная (*Cannabis sativa*), конопля индийская (*Cannabis indica*), конопля сорная (*Cannabis ruderalis*). Наркотическими препаратами конопли являются высушенная травянистая часть — листья и стебли (марихуана), а также прессованная смесь верхушек и соцветий (анаша, гашиш, план). С древних времен конопля культивировалась во многих европейских странах преимущественно с целью изготовления из волокон растения тканей, веревок, корабельных канатов. Технология подобной переработки конопляных волокон в Китае была известна уже 5000 лет назад. В некоторых арабских, африканских странах и Индии в основном использовалась переработка цветов конопли, содержащих THC.

Пристальное внимание европейских медиков к психоактивным эффектам конопли появилось после возвращения войск Наполеона из Египта, где она традиционно использовалась в качестве наркотика [52]. Курение марихуаны сопровождалось развитием эйфории, в ряде случаев — паническими реакциями, агрессией и тяжелой интоксикацией. В Китае как наркотическое вещество конопля никогда не пользовалась особой популярностью, поскольку господствующие в течение многих столетий идеи конфуцианства способствовали формированию пуританского образа жизни, в то время как марихуана могла нарушить «равновесие», «спокойствие» мозга и привести к «явлению дьявола». В то же время необходимо отметить, что еще в XVIII веке британские медики описывали и использовали в клинической практике анальгетические, спазмолитические и орексигенные эффекты марихуаны [51].

Запрет на использование марихуаны, установленный в 1928 г. в США, а в последующем — в большинстве европейских стран, не ослабил научного интереса к

изучению психотропных эффектов конопли; более того, широкая распространенность наркомании в определенной мере явилась побудительным стимулом к тщательному изучению нейрохимии эмоций.

Несмотря на усилия многочисленных исследователей, идентификация активных компонентов конопли была чрезвычайно затруднена, она состоялась значительно позднее определения химической структуры таких наркотических веществ растительного происхождения, как морфин, никотин, атропин, кокаин. Причина столь долгих поисков была вполне объективна: крайняя вариабельность индивидуальных ощущений при курении марихуаны и нестабильность используемых растительных экстрактов при воспроизведении экспериментов. Наконец, в 1964 году удалось изолировать Δ^9 -тетрагидроканнабинол, в сжатые сроки были подробно изучены его психотропные эффекты [32]. В эксперименте у человека применение ТНС вызывало эйфорию, состояние внутреннего благополучия и комфорта, изменение сенсорной чувствительности и когнитивных функций, нарушение ориентации во времени, оказывало обезболивающий и противорвотный эффект, а также способствовало повышению аппетита. Кроме того, ТНС оказывал заметное влияние на легкие (альвеолярная дилатация), сердце (тахикардия), сосуды (вазодилатация) и иммунную систему (подавление функции). У животных, помимо анальгезии, наблюдались гипотермия, катаlepsия, нарушение координации — «каннабиноидная тетрада» [45].

К 1986 году было синтезировано около 300 каннабиноидных аналогов ТНС, однако механизм их действия оставался неизвестным. Разработка мощного каннабиноида CP55940, оснащенного радиоактивной меткой, впервые позволило W. A. Devane и соавт. в 1988 г. определить селективные и специфические места связывания препарата в головном мозге. Идентификация и клонирование соответствующих рецепторов, широко представленных в центральной нервной системе и названных каннабиноидными (КБ1), последовали двумя годами позже [46]. Существование еще одного типа каннабиноидных рецепторов — КБ2 — было определено в 1993 г. [47].

Наличие рецепторов к экзогенным каннабиноидам у млекопитающих свидетельствовало о существовании природных, эндогенных лигандов. Первый эндогенный каннабиноид был открыт в 1992 г. [23]. К удивлению исследователей, по структуре он оказался не белком, как исходно предполагалось по аналогии с историей изучения морфина и энкефалинов, а липидом, и представлял собой амид арахидоновой кислоты и этаноламида. Первый эндоканнабиноид получил название анандамид (в переводе с Санскрита «ananda» — внутреннее блаженство). Второй природный лиганд каннабиноидных рецепторов, 2-арахидонилглицерин, был открыт через три года. Первые научные исследования по изучению антагониста каннабиноидных рецепторов римонабанта начинаются в 1993 году. Таким образом, открытие каннабиноидной системы состоялось благодаря интеграции результатов научных исследований в области молекулярной биологии, химии, структурной биологии, фармакологии, биохимии и нейрофизиологии [44]. Кроме того,

на примере исторического экскурса можно проследить, сколь длительный период времени проходит от момента определения механизма действия и идентификации главной субстанции до внедрения в клиническую практику нового лекарственного средства на основе принципов доказательной медицины.

Структура и основные биологические эффекты эндоканнабиноидной системы

Сформировавшаяся на ранних этапах эволюции, эндоканнабиноидная система представляет собой универсальную сигнальную структуру, обеспечивающую контроль множества физиологических функций организма, включая регуляцию нервной и иммунной систем, энергетического обмена и репродукции, роста и дифференциации клеток. Основными составляющими эндоканнабиноидной системы являются каннабиноидные рецепторы КБ1 и КБ2, эндогенные каннабиноиды и ферменты, участвующие в процессе их биосинтеза и деградации [19; 52]. Все звенья системы присутствуют не только у человека и высокоорганизованных представителей царства животных, но и у самых примитивных организмов, населявших планету еще 700 млн. лет назад: моллюсков — *Mytilus edulis*, улиток — *Aplisia californica*, гидр — *Hydra vulgaris*, морских ежей — *Paracentrotus lividus* [4, 10, 20, 57] и т.д.

Каннабиноидные рецепторы КБ1 и КБ2 являются членами суперсемейства рецепторов, связанных с G-белком (семейство $G_{i/o}$). Отличия между двумя типами рецепторов определяются последовательностью входящих в их состав аминокислот, механизмами передачи сигналов, особенностями локализации, а также характером взаимодействия с некоторыми агонистами и антагонистами.

Последовательность аминокислот КБ1 и КБ2 рецепторов идентична на 48%. В экспериментальных условиях определено, что проведение сигналов, активирующихся при взаимодействии с рецепторами эндогенных и экзогенных агонистов (растительного происхождения либо синтетических каннабиноидов), может осуществляться с участием множества регуляторных механизмов: аденилатциклазы, А-, D-, K_{ir} - типов калиевых каналов; L-, N-, P/Q- типов кальциевых каналов, митоген-активированной протеинкиназы, протеин-киназ А, В и С; фосфатидил-инозитол-3-киназы, киназы фокальной адгезии, синтетазы оксида азота, церамида. Пути проведения сигналов определяются типом клеток и условиями эксперимента. В процессе нейромодуляции оба рецептора при посредничестве $G_{i/o}$ -белка взаимодействуют преимущественно с аденилатциклазой и митоген-активированной протеинкиназой. КБ1 рецептор, кроме того, взаимодействует с различными типами кальциевых и калиевых каналов [38].

Рецепторы КБ1 локализованы в головном и спинном мозге, периферической нервной системе, а также многих других органах и тканях. В головном мозге концентрация рецепторов КБ1 выше, чем каких-либо иных рецепторов, участвующих в процессах нейромодуляции; основными местами сосредоточения являются кора, гиппокамп, базальные ганглии, подушка, прилежащие ядра (*n. accumbens*), мозжечок, миндалина,

гипоталамус. Указанные отделы головного мозга ответственны за когнитивные функции, эмоции, двигательные реакции, обработку сенсорной информации, память и гомеостаз. В минимальных количествах рецепторы КБ1 находятся и в стволе головного мозга, однако они практически отсутствуют в дыхательных центрах, что объясняет достаточно низкую частоту летальных исходов при передозировке марихуаны [45, 68].

Помимо нервной системы, КБ1 рецепторы обнаружены в сердце, легких, эндотелии, желудочно-кишечном тракте, простате, а также в костном мозге, миндалинах, селезенке и вилочковой железе. Этот вид рецепторов присутствует во всех органах эндокринной системы: гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках, поджелудочной железе, гонадах; кроме того, отмечена высокая экспрессия рецепторов КБ1 в жировой ткани [16, 50]. Последовательность аминокислот КБ-1 рецепторов у человека, крыс и мышей идентична на 97–99% [38].

Рецепторы КБ2 сосредоточены преимущественно в органах и тканях, обеспечивающих иммунную реакцию — в селезенке и ее макрофагах/моноцитах, вилочковой железе, миндалинах, костном мозге, лейкоцитах крови [38]. Убедительных сведений о возможной локализации рецепторов КБ2 в нервной ткани на сегодняшний день не получено, тем не менее, их наличие установлено в микроглии головного мозга [14].

Предположительно, помимо двух клонированных к настоящему времени типов, существуют и другие каннабиноидные рецепторы, структура которых пока не расшифрована — «ни КБ1, ни КБ2», или «КБ3». Так например, клетки мозга мышей с нокаутированным геном рецептора КБ1 продолжают реагировать, хотя и в меньшей степени, на введение каннабиноидного агониста WIN55212-2 [12]. Кроме того, у этих животных сохраняется характерная дилатация мезентериальных сосудов, индуцированная анандамидом [39].

Эндоканнабиноиды образуются внутри нейронов и в ряде других клеток из мембранных фосфолипидов с участием фосфодиастераз. Процесс образования новых молекул происходит при деполяризации мембраны и последующего увеличения уровня внутриклеточного Ca^{2+} . С учетом высокой липофильности, эндоканнабиноиды не накапливаются в везикулах и после синтеза быстро высвобождаются в межклеточное пространство. Как правило, эндоканнабиноиды отдаляются от места синтеза на крайне небольшие расстояния — не более 1 μ m [68]. После связывания с рецепторами активируется система вторичных мессенджеров; проведение сигналов осуществляется либо путем снижения активности аденилатциклазы и (применительно к КБ1 рецепторам) блокадой кальциевых каналов, либо стимуляции калиевых каналов [34].

Среди эндоканнабиноидов, к числу которых относятся анандамид, 2-арахидонилглицерин (2-АГ), эфирноладина, О-арахидонил-этанолламин (виродгамин), N-арахидонил-дофамин и олеамид, важнейшими и наиболее изученными на сегодняшний день являются анандамид и 2-арахидонилглицерин. Несмотря на схожесть структуры и основного спектра биологических эффектов, процессы метаболизма главных эндоканна-

биноидов имеют существенные отличия. Анандамид образуется вследствие гидролиза его предшественника N-фосфатидилэтанолламина под воздействием фосфолипазы D [24]. Расщепление анандамида до арахидоновой кислоты и этаноламида осуществляется с помощью гидролазы амидов жирных кислот (ГАЗК) — микросомального фермента, определяемого в постсинаптических нейронах и ряде других клеток [34]. У мышей с нокаутированным геном ГАЗК определяется повышенный уровень анандамида и гиперчувствительность к его биологическому действию [17, 18]. Синтез 2-арахидонилглицерина происходит путем расщепления инозитол-1,2-диацилглицерина, катализатором является фосфолипаза C [11]. Деградация 2-АГ происходит при участии моноацилглицерин-липазы, локализованной в пресинаптических терминалах [27, 30]. Анандамид является природным лигандом для КБ1 рецепторов, 2-АГ активирует оба типа каннабиноидных рецепторов.

Большой интерес у исследователей вызывает возможность функциональной взаимосвязи КБ1 рецепторов и рецепторов 5-гидрокситриптамина, дофамина, орексинов, а также взаимодействия анандамида с ваниллоидными рецепторами, располагающимися в ряде ноцицептивных нейронов [2; 62].

Необходимо отметить, что в целом эндоканнабиноидная система проявляет свои модулирующие эффекты лишь в тех органах и в тот момент, когда она востребована. Это определяет существенную разницу между эндоканнабиноидами и результатами экспериментальных работ с использованием экзогенных агонистов каннабиноидных рецепторов, не обладающих должной мобильностью и селективностью [50].

В реализации эффектов эндоканнабиноидов задействованы различные механизмы. В центральной нервной системе эндоканнабиноиды выступают в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Классические нейротрансмиттеры под воздействием нейронального импульса высвобождаются из везикул пресинаптических терминалей, диффундируют через синаптическую щель и взаимодействуют с расположенными на постсинаптических нейронах рецепторами. В отличие от них эндоканнабиноиды тотчас после синтеза высвобождаются из постсинаптических нейронов и направляются к пресинаптическим терминалям, где локализованы КБ1 рецепторы (ретроградная сигнализация). Основное влияние заключается в подавлении продукции таких нейротрансмиттеров, как глутамат и гамма-аминомасляная кистота (ГАМК) [30].

Эндоканнабиноиды могут потенцировать аутокринные сигналы медиаторов, ингибирующие активность клеток нервной системы, как, в частности, было показано на примере ГАМК-эргических нейронов коры головного мозга [7].

Эндоканнабиноиды способны оказывать пара- и аутокринное действие (без вовлечения синаптической трансмиссии). Такой эффект отмечается преимущественно в клетках глии, адипоцитах и печени [59].

Поскольку эндоканнабиноиды наряду с КБ1 рецепторами могут располагаться и внутриклеточно, нельзя исключить возможность существования соответствующих внутриклеточных сигналов [50].

Регуляция энергетического баланса

Постоянство массы тела у здорового человека поддерживается благодаря взаимодействию множества центральных и периферических механизмов. Стимулирующее действие марихуаны на аппетит было известно с древнейших времен. С учетом того, что приоритетом первоначальных научных разработок являлось изучение головного мозга, предполагалось, что каннабиноиды обладают исключительно центральным действием на регуляцию массы тела. В исследовании D. Cota и соавт. (2003) убедительно показано, что эндоканнабиноидная система оказывает влияние на энергообмен как с помощью центральных орексигенных эффектов, так и путем периферической регуляции липогенеза.

Как установлено в настоящее время, эндогенные каннабиноиды регулируют энергетический баланс в организме на ключевых функциональных уровнях, в которых задействованы: 1) лимбическая система (гедонистический эффект пищи), 2) гипоталамус (интегративные функции), 3) желудочно-кишечный тракт, 4) жировая ткань.

Центральные механизмы контроля энергетического баланса

Интерпретация результатов ранних научных исследований, посвященных изучению роли каннабиноидов в регуляции аппетита и массы тела, была чрезвычайно затруднительной вследствие широкого спектра активности различных дериватов марихуаны, дозировок и способов их назначения. Например, у экспериментальных животных использование ТНС в дозе, превышающей 10 мг/кг, сопровождается не увеличением, а снижением приема пищи [50]. Как оказалось, большие дозировки приводят к проявлению преимущественно седативных свойств препарата, нивелирующих орексигенные эффекты; это объясняет парадоксальные на первый взгляд выводы публикаций, датированных 1965–1975 годами. В обзорной работе E.L. Abel (1975), повышение аппетита под влиянием каннабиноидов отмечено лишь в 3 из 25 экспериментальных работ.

При стандартизации методов исследований было доказано, что активация КБ1 рецепторов под влиянием фито- и эндоканнабиноидов стимулирует прием пищи даже у сытых животных [67]. Назначение антагониста КБ1 рецепторов SR141716 (рибонабант) подавляет аппетит и снижает массу тела у экспериментальных животных и человека. Мыши с нокаутированным геном КБ1 по сравнению с контролем съедают гораздо меньше пищи после периода депривации еды [25]. Фармакологическая блокада КБ1 рецепторов у новорожденных мышей с помощью рибонабанта в первые сутки постнатального периода приводит к прекращению сосания молока и голодной смерти [31].

Результаты многочисленных экспериментальных работ, благодаря которым был подтвержден отчетливый орексигенный эффект каннабиноидов у здоровых добровольцев, послужили обоснованием к регистрации в США тетрагидроканнабинол-содержащего препарата дронабинол (Маринол) для симптоматической терапии заболеваний, сопровождающихся снижением

аппетита и истощением: рака различной локализации, ВИЧ — инфекции, болезни Альцгеймера [8, 66].

Контроль аппетита под влиянием каннабиноидов обеспечивается двойным механизмом: 1) активация мезолимбической системы, ответственной за эмоциональное состояние; 2) взаимодействие с гипоталамическими структурами, регулирующими баланс энергии. Инъекции анандамида в мезолимбические и гипоталамические зоны стимулируют прием пищи у крыс. Кроме того, уровень эндогенных каннабиноидов в этих структурах мозга повышен при голодании и снижен во время приема пищи. Подобные колебания не зарегистрированы в отделах ЦНС, которые не участвуют в регуляции энергообмена [41].

Регуляция аппетита на уровне мезолимбической системы

Как у животных, так и у человека под влиянием каннабиноидов повышается мотивация к приему особо вкусной (сладкой либо жирной) пищи. Блокада эндоканнабиноидной системы под влиянием рибонабанта сопровождается подавлением положительного подкрепления эмоций при приеме вкусной еды, а также при использовании наркотических веществ, в том числе алкоголя и никотина [29, 43].

Прием пищи, как один из видов получения удовольствия, является мощным орексигенным стимулом даже при отсутствии дефицита энергии в организме. Чувство удовольствия, удовлетворения и положительного подкрепления обеспечивается благодаря комплексному взаимодействию целого ряда сигнальных систем: опиоидной, дофаминергической, серотонинергической.

Эндоканнабиноидная система принимает участие в поведенческих реакциях, связанных с активацией системы удовлетворения / подкрепления. Это подтверждается высоким уровнем экспрессии рецепторов КБ1 в соответствующих отделах головного мозга. Система удовлетворения / подкрепления у млекопитающих представлена рядом синаптически взаимосвязанных структур головного мозга, включающих медиальный передний мозговой пучок, вентральную тегментальную область, прилежащие ядра и бледный шар. Указанные структуры вовлечены в процессы получения удовлетворения от физиологических стимулов, направленных на выживание вида (прием пищи, секс), а также являются нейрональным субстратом наркотической зависимости [33].

Важнейшей морфофункциональной основой системы удовлетворения является мезолимбическая дофаминергическая система. Уровень дофамина в прилежащих ядрах повышается во время приема вкусной пищи, антагонисты дофамина снижают аппетит [55]. Присутствие каннабиноидов и рецепторов КБ1 отмечено в тех же зонах лимбической системы переднего мозга, где сосредоточены рецепторы дофамина D₁ и D₂. Психоактивные вещества (марихуана, алкоголь), а также стимулы удовольствия от приема вкусной пищи индуцируют выработку дофамина. Учитывая наличие тесной корреляции между концентрациями дофамина, эндоканнабиноидов и пристрастием к особо при-

ятной еде, предложена гипотеза о существовании взаимосвязи между каннабиноидной и дофаминергической системами в регуляции пищевого поведения [65].

Подобная связь прослеживается и с эндогенными опиоидными пептидами, принимающими участие в контроле аппетита. Дефицит энкефалина либо β -эндорфина приводит к потере вкусовых ощущений у мышей; у человека при назначении опиоидных антагонистов также снижается восприятие вкуса еды, при этом чувство голода сохранено [69]. Совместное назначение антагониста опиоидных рецепторов налоксона и римоабанта сопровождается снижением приема пищи с синергическим эффектом. Необходимо отметить, что реализация взаимодействия осуществляется на гипоталамическом уровне: римоабант подавляет индуцированное морфином орексигенное действие лишь при введении опиоида непосредственно в паравентрикулярные ядра гипоталамуса, при инъекциях в прилежащие ядра мезолимбической системы пищевое поведение у экспериментальных животных не меняется [65].

Применение антагонистов КБ1 рецепторов у крыс в комбинации с дексфенфлюрамином приводит к дополнительному (но не синергическому) анорексигенному эффекту. Таким образом, несмотря на наличие отчетливой связи между эндоканнабиноидной и серотонинергической системами, существуют и независимые механизмы их действия [54]. Этот вывод имеет особую значимость, поскольку заранее можно исключить потенциальный синергический эффект совместного назначения римоабанта и сибутрамина в качестве комбинированной фармакотерапии ожирения.

Регуляция аппетита на гипоталамическом уровне

Гипоталамус является важнейшим координатором энергетического обмена. Дугообразные ядра гипоталамуса содержат два дискретных пула нейронов. Один пул нейронов, продуцирующий нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок (АПБ), стимулирует аппетит и повышает массу тела, т.е. оказывает анаболическое воздействие, другой пул клеток, секретирующий проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ), подавляет процессы потребления пищи, т.е. обладает катаболическим эффектом. Эти группы клеток дугообразных ядер в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, в связи с чем их относят к нейронам первого порядка. Обе группы нейронов связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорнической областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, так же участвующие в регуляции пищевого поведения и расхода энергии [1].

Лептин – гормон, секретируемый адипоцитами. В дугообразных ядрах гипоталамуса лептин ингибирует активность НПУ/АПБ – содержащих нейронов и стимулирует ПОМК/КАРТ – продуцирующие нейроны, что приводит к подавлению аппетита.

Функциональная взаимосвязь между эндоканнабиноидной системой и лептином отражена в исследова-

ниях Di Marzo и соавт. (2001). Введение лептина здоровым грызунам сопровождается снижением уровня анандамида и 2-арахидонилглицерина в гипоталамусе, в то время как у мышей с генетически обусловленной лептинорезистентностью концентрация эндоканнабиноидов повышена. Римоабант снижает аппетит у всех этих животных [25].

Грелин представляет собой пептидный гормон, синтезируемый преимущественно в желудке и оказывающий мощное орексигенное действие. В гипоталамусе рецепторы грелина локализованы преимущественно в дугообразных, паравентрикулярных и вентромедиальных ядрах. При введении грелина непосредственно в паравентрикулярные ядра у подопытных крыс объем потребляемой пищи увеличивается вдвое. Орексигенный эффект грелина блокируется при назначении римоабанта в крайне низкой дозе, которая в обычных условиях не влияет на аппетит. Эти данные свидетельствуют, что эндоканнабиноидная система непосредственно либо косвенно задействована в проведении сигналов грелина [60].

Отмечена высокая концентрация рецепторов КБ1 в зонах гипоталамуса, секретирующих кортиколиберин (паравентрикулярные ядра), кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (дорсомедиальные ядра), меланин-концентрирующий гормон (латеральные отделы) и пре-проорексин (вентромедиальный гипоталамус). Установлено наличие взаимосвязи между этими важнейшими медиаторами энергообмена. Например, при делеции гена рецепторов КБ1 наблюдается повышенная экспрессия кортиколиберина, обладающего отчетливым анорексигенным эффектом [15, 16]. Совместное назначение римоабанта и агонистов рецепторов меланокортина 4 типа сопровождается синергическим действием на пищевое поведение [64]. Активация каннабиноидных рецепторов 1 типа приводит к усилению проведения сигналов орексина А путем сенсилизации его рецепторов [37].

Вблизи нейронов, продуцирующих нейропептид Y, присутствия рецепторов КБ1 не выявлено. Кроме того, римоабант способен эффективно снижать аппетит у мышей с нокаутированным геном НПУ. Это приводит к выводу, что орексигенные эффекты каннабиноидов не связаны с действием НПУ [16].

Периферические механизмы регуляции метаболизма

В процесс регуляции массы тела при блокаде эндоканнабиноидных рецепторов 1 типа вовлечены не только центральные, но и периферические механизмы.

Масса тела мышей с нокаутированным геном КБ1 гораздо меньше, чем у особей в популяции, с помощью МР-томографии установлено отчетливое снижение объема жировых отложений [49]. В исследовании Cota D. и соавт. (2003) отмечено, что лишь у молодых мышей линии КБ1 +/- снижение массы тела объяснимо прежде всего снижением аппетита, у взрослых животных изменение энергетического баланса происходит преимущественно вследствие активации ряда метаболических процессов.

Даже на фоне высококалорийного питания у мышей линии КБ1 +/- не меняется пищевое поведение; не разви-



Рисунок 1. Механизм действия римонабанта – антагониста каннабиноидных рецепторов 1 типа (по Pagotto U. и соавт., 2006)

вается ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия. Назначение римонабанта грызунам с индуцированным алиментарным ожирением приводит к временному анорексигенному действию, которое в последующем ослабевает, однако наблюдается выраженное прогрессирующее снижение массы тела; при этом восстанавливаются нормальные значения уровня лептина, инсулина, гликемии, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП [53].

Таким образом, фармакотерапия ожирения с использованием антагонистов рецепторов КБ1 оказывает двойственное действие, затрагивающее как центральную нервную систему, так и периферические органы, участвующие в процессах накопления энергии и ее утилизации.

Экспрессия рецепторов КБ1 в зрелых клетках жировой ткани выше, чем в преадипоцитах, соответственно, не исключено, что активация рецепторов КБ1 более значима для обеспечения метаболических процессов, чем для дифференциации адипоцитов [28]. В условиях *in vitro* показано, что агонисты рецепторов КБ1 в адипоцитах белой жировой ткани стимулируют липогенез путем активации липопротеиновой липазы, этот эффект под влиянием римонабанта блокируется [Cota D. et al., 2003]. Кроме того, римонабант повышает экспрессию транспортеров глюкозы 4 типа в жировой ткани, что определяет новые перспективы в лечении сахарного диабета 2 типа [40].

К числу важнейших эффектов римонабанта относится его способность повышать секрецию адипонектина в адипоцитах, что было показано в экспериментах у тучных мышей линии Zucker [9]. Адипонектин подавляет продукцию глюкозы печенью, снижает уровень свободных жирных кислот путем активации их окисления и блокады липогенеза. Наиболее вероятной причиной усиления секреции адипонектина является индуцированное римонабантом снижение массы тела.

Предположительно, блокада эндоканнабиноидной системы сопровождается усилением термогенеза. Под влиянием антагониста КБ1 AM251 наблюдается повышение экспрессии мРНК белков, разобщающих окисли-

тельное фосфорилирование в бурой жировой ткани UCP-1 UCP-3 [58]. Однако, с учетом способности каннабиноидов стимулировать секрецию норадреналина в гипоталамусе, возможно, что усиление энергозатрат опосредовано активностью симпатической системы [61].

При применении римонабанта в течение 7 дней в изолированных мышцах отмечается существенное повышение утилизации глюкозы, чем частично могут быть обусловлены положительные эффекты препарата на показатели углеводного обмена [42].

Содержание 2-арахидонилглицерина в гепатоцитах вдвое выше, чем в каких-либо иных клетках периферических органов [36]. Таким образом, печень представляет собой еще один орган-мишень для каннабиноидной системы. Предположительно, путем активации аденилатциклазы синтетический каннабиноид HU210 стимулирует экспрессию ряда генов, вовлеченных в синтез жирных кислот, в частности, таких как фактора транскрипции SREBP-1c, ацетил-КоА карбоксилазы 1, синтетазы жирных кислот [48]. Римонабант подавляет процесс липогенеза в печени, что может быть использовано в качестве профилактики или лечения стеатоза [56].

Эндоканнабиноиды и рецепторы КБ1 имеют высокий уровень экспрессии в нейронах желудочно-кишечного тракта. Во время голодания концентрация анандамида повышается в 7 раз с последующим возвращением к базальным значениям после приема пищи [35]. Аfferентные нейроны блуждающего нерва, проецирующиеся в желудок и 12-перстную кишку, содержат как рецепторы КБ1, так и рецепторы холецистокинина, который играет важную роль в формировании чувства насыщения. Экспрессия рецепторов КБ1 в ганглиях повышается при депривации пищи и снижается в сытом организме. Варибельность концентрации рецепторов КБ1 блокируется под действием холецистокинина. Высказывается предположение, что регуляция пищевого поведения эндоканнабиноидной системой может осуществляться во взаимодействии с сигналами желудочно-кишечного тракта [13]. Механизм действия римонабанта в целом представлен на рис. 1.

Активация эндоканнабиноидной системы при ожирении

В гипоталамусе у тучных мышей линий *ob/ob*, *db/db*, а также у крыс линии Zucker отмечается повышение содержания 2-арихидонилглицерина. Высокая концентрация анандамида и рецепторов КБ1 обнаружена в печени мышей с индуцированным алиментарным ожирением [26].

S. Engeli и соавт. (2005) сравнивали содержание концентрации основных эндоканнабиноидов, их инактивирующего фермента — гидролазы амида жирных кислот и экспрессию рецепторов КБ1 в жировой ткани у женщин с нормальной массой тела и при наличии ожирения. У женщин, страдающих ожирением, уровни анандамида и 2-АГ были повышены на 35% и 52% соответственно по сравнению с группой контроля. Экспрессия мРНК каннабиноидных рецепторов при ожирении была ниже на 34%, мРНК гидролазы жирных кислот — на 59%, причем снижение массы тела на 5% не влияло на эти показатели [28].

По мнению Di Marzo V., Matias I. (2005), хроническая гиперактивность эндоканнабиноидной системы ограничивает возможности организма поддерживать постоянство энергетического обмена и вносит весомый вклад в патогенез ожирения и метаболического синдрома. Основными причинами повышения тонуса эндоканнабиноидной системы, предположительно, являются возрастание уровня арахидоновой кислоты (предшественника эндоканнабиноидов) при избыточном содержании жира в рационе, лептино- и инсулинорезистентность, генетические нарушения механизмов инактивации эндоканнабиноидов; нарушения регуляции медиаторов энергетического обмена, функционально связанных с эндоканнабиноидами.

Результаты клинических исследований эффективности и безопасности римонабанта

На данный момент завершено ряд многоцентровых клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности римонабанта — антагониста каннабиноидных рецепторов 1 типа. Наиболее масштабным проектом в рамках III фазы клинических испытаний является стартовавшая в 2001 году программа **RIO (Rimonabant In Obesity)**, в которую было включено более 6600 больных с избыточной массой тела или ожирением из медицинских центров Европы, Канады, США. В структуру программы вошли исследования **RIO-Europe**, **RIO-North America**, **RIO-Diabetes**, **RIO-Lipids**; основной целью явилось изучение влияния римонабанта на динамику массы тела и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Всем участникам было рекомендовано уменьшить суточную калорийность пищи на 600 ккал. После рандомизации в основных группах назначался римонабант однократно в дозе 5 мг или 20 мг в сутки, в группе контроля — плацебо.

В исследовании **RIO-Europe** было включено 1570 пациентов с ИМТ от 30 кг/м² и более, а также с ИМТ свыше 27 кг/м² в сочетании с гипертензией и/или дислипидемией. После рандомизации пациентам в основных группах назначался римонабант в дозе 20 мг или 5 мг, в группе контроля — плацебо. Продолжи-

тельность наблюдения составила 2 года, к настоящему моменту подведены итоги первых 48 недель.

К концу года на фоне приема римонабанта в дозе 20 мг снижение массы тела на 5% от исходных значений отмечено у 70% человек (на фоне 5 мг препарата — у 44,2%, на фоне плацебо — у 30,5%); на 10% масса тела снизилась у 39% больных (на фоне 5 мг препарата — у 15,3%, на фоне плацебо — у 10,4%). В среднем динамика массы тела в группах, получавших 20 мг препарата, 5 мг либо плацебо составила соответственно -8,6 кг, -4,5 кг и -3,6 кг; динамика окружности талии -8,6 см, -5,8 см и -4,5 см. За период наблюдения у больных, получавших 20 мг препарата, отмечено увеличение уровня ЛПВП на 27% (vs. 14% на фоне плацебо), а также снижение концентрации триглицеридов на 10,6% (в контрольной группе показатели возросли на 5%) [63].

Сходные критерии включения были использованы в исследовании **RIO-North America**, продолжавшемся в течение двух лет; объем выборки составил 3040 человек. Основной целью исследования явилась оценка динамики массы тела (первый год наблюдения) и профилактики повторного набора веса (второй год). В течение года больные получали римонабант (20 мг, 5 мг) или плацебо, затем в основных группах проводилась повторная рандомизация. Прежние дозы препарата сохранялись у половины пациентов, остальные были переведены на плацебо. В группе контроля тактика ведения больных не менялась.

Снижение веса на 5% от исходного наблюдалось у 62,5% пациентов, получавших 20 мг римонабанта в течение двух лет (vs. 33,2% на фоне плацебо), снижение массы тела на 10% отмечено у 32,8% (vs. 16,4% в контроле). У пациентов, принимавших в течение второго года наблюдения вместо римонабанта плацебо, масса тела вновь возрастала.

Исходно критериям метаболического синдрома соответствовали 34,8% человек в группе, получавшей 20 мг римонабанта (31,7% в контрольной группе), через 2 года лечения вследствие уменьшения окружности талии, снижения уровня триглицеридов, ЛПНП и возрастания ЛПВП этот показатель составил 22,5% (vs. 29,2% на плацебо). Результаты данной работы были обсуждены в 2004 г. на заседании Американской кардиологической Ассоциации [26].

Выборка для исследования **RIO-Lipids** формировалась на основании наличия у пациентов избыточного веса или ожирения (ИМТ от 27 до 40 кг/м²) и выраженной дислипидемии (уровень триглицеридов от 1,7 до 7,9 ммоль/л и/или индекс атерогенности свыше 4,5 у женщин и свыше 5 у мужчин). В исследовании приняло участие 1036 человек в возрасте от 18 до 79 лет. Через год, к моменту завершения исследования, в среднем масса тела снизилась на 8,8 кг у больных на фоне 20 мг римонабанта и на 2 кг у получавших плацебо. Доля больных с метаболическим синдромом благодаря римонабанту уменьшилась с 52,9 до 25,8% (в контрольной группе — до 41%). На фоне применения антагониста КБ1 рецепторов отмечено статистически значимое увеличение уровня адипонектина, а также прогрессирующее снижение концентрации лептина и С-реактивного белка [21]. Динамика массы тела у

больных с ожирением на фоне римоабанта по данным исследований **RIO-Lipids**, **RIO-North America**, **RIO-Europa** представлена на рис. 2.

В исследовании **RIO-Diabetes** принимали участие 1045 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, с декомпенсацией заболевания на фоне пероральной сахароснижающей терапии (метформин либо препараты сульфонилмочевины). К концу периода наблюдения длительностью 1 год в группе больных, получающих помимо прежней сахароснижающей терапии римоабант в дозе 20 мг, масса тела снизилась на 5,3 кг, окружность талии уменьшилась на 5,2 см. В контрольной группе, получавшей метформин либо препараты сульфонилмочевины в сочетании с плацебо, больные похудели на 1,4 кг; окружность талии изменилась на -1,9 см.

Доля больных, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина (менее 6,5%), при подключении римоабанта составила 42%, что вдвое превышало численность больных с удовлетворительным показателем углеводного обмена на плацебо (20,8%). На фоне препарата уровень HbA1c был ниже на 0,7%, чем в контроле. При проведении линейного регрессионного анализа данных у пациентов с эквивалентной потерей веса было установлено, что снижение HbA1c лишь на 0,3% обусловлено динамикой массы тела, остальные 0,4%, по мнению исследователей, связаны с непосредственными эффектами римоабанта. Кроме того, на фоне римоабанта отмечено увеличение уровня ЛПВП на 15,4% по сравнению с 7,1% в контрольной группе. Уровень триглицеридов снижался на 9,1% и 7,3% соответственно в группах, получавших 20 мг препарата либо плацебо [50].

Побочные эффекты при проведении исследований программы **RIO** по характеру проявлений были сопоставимы во всех группах. Суммарно частота нежелательных явлений у больных, получавших римоабант, была на 3,6% выше, чем в контрольной группе. На фоне приема препарата количество выбывших из исследования больных вследствие побочных эффектов было больше в среднем на 5,9%. Наиболее типичными побочными эффектами были тошнота (+1,3%), диарея (+1,3%), головокружение (+0,6%) тревога (+0,7%), депрессия (+1,4%). Однако, как отмечают исследователи, побочные эффекты были кратковременными и проходили в течение 2-3 недель после начала приема препарата [26].

По мнению экспертов ВОЗ, курение и ожирение на сегодняшний день являются ведущими среди потенциально устранимых причин летальных исходов вследствие сердечно-сосудистой патологии. В ходе клинических исследований продемонстрирована эффективность римоабанта не только при метаболическом синдроме, но и при никотиновой зависимости.

В исследование **STRATUS-US** (STudies with Rimobant And Tobacco Use – US) было привлечено 787 заядлых курильщиков. Участники, взятые под наблюдение, курили в среднем по 23 сигареты в день и имели в анамнезе порядка 4 попыток самостоятельного отказа от курения. Помимо данных анамнеза, наличие никотиновой зависимости подтверждалось путем оценки содержания монооксида углерода в выдыхаемом воздухе и уровня котинина в плазме. Предварительно в течение недели проводились беседы о вреде курения, после чего были сформированы груп-

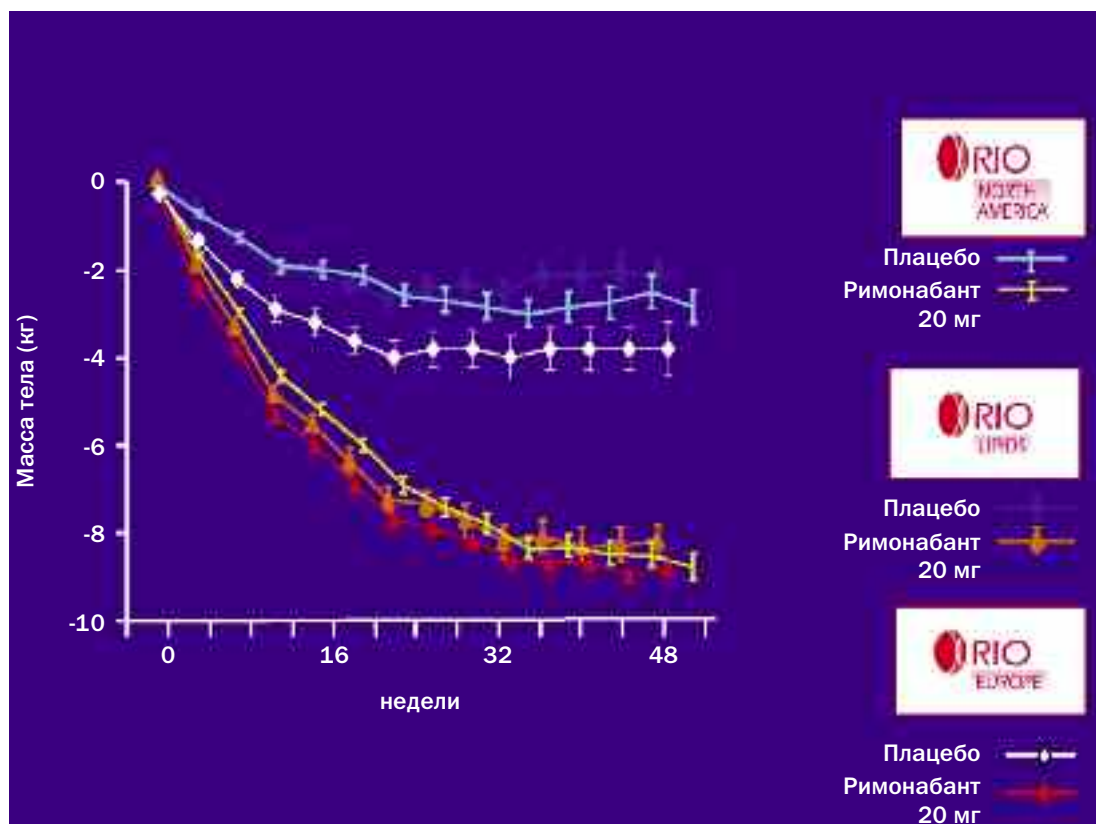


Рисунок 2. Динамика массы тела у больных с ожирением на фоне римоабанта (по данным исследований RIO-Lipids, RIO-North America, RIO-Europa).

пы, получавшие римоабант (20 мг или 5 мг) или плацебо. Исследование продолжалось в течение 10 недель; первые две недели участникам разрешалось курить без ограничения, затем были возобновлены активные рекомендации избавиться от вредной привычки. Исследование показало, что 36,2 % человек, получавших 20 мг римоабанта, полностью отказались от курения (vs. 20,6% и 20,2% — плацебо и римоабант 5 мг, соответственно). В среднем на фоне 20 мг препарата снижение массы тела составило 0.5 кг, в то время как в группе получавших плацебо, отмечалось увеличение веса на 2,1 кг. Снижение веса отмечалось преимущественно у участников с наличием ожирения. Таким образом, римоабант облегчает отказ от курения без рикошетной прибавки массы тела. Оценка эффективности римоабанта при никотиновой зависимости в настоящее время продолжается в исследованиях **STRATUS — Europe** и **STRATUS —**

Worldwide. Суммарно в исследования программы **STRATUS** включено свыше 6500 человек [6].

Заключение

Эндоканнабиноидная система играет важнейшую роль в патогенезе ожирения. Многие аспекты биологических эффектов эндоканнабиноидной системы были уточнены именно благодаря открытию римоабанта — первого антагониста каннабиноидных рецепторов 1 типа. Блокада каннабиноидных рецепторов как в центральной нервной системе, так и в периферических органах способствует восстановлению регуляции энергетического обмена. Применение в клинической практике представителя нового класса лекарственных препаратов римоабанта открывает широкие перспективы по профилактике множественных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Романцова Т. И. Волкова Г.Е. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена. Ожирение и метаболизм, 2005; 2: 2 – 9
2. Чурюканов.М.В., Чурюканов В.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2004; 67 (2): 70-78.
3. Abel E L. Cannabis: effects on hunger and thirst. Behav Biol 1975; 15: 255–281
4. Acosta-Urquidí J., Chase R. The effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on action potentials in the mollusc *Aplysia*. Can. J. Physiol. Pharmacol 1975; 53: 793–798
5. Adams I.B., Martin B.R. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. Addiction, 1996; 91: 1585–1614
6. Anthenelli R.M., Despres J.P. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US trial (smoking cessation in smokers motivated to quit). Proc Annual Meeting of the American College of Cardiology, New Orleans, LA, 2004
7. Bacci A., Huguenard J.R., Prince D.A. Long-lasting self-inhibition of neocortical interneurons mediated by endocannabinoids. Nature 2004; 431: 312–316
8. Beal J.E., Olson R., Laubenstein L. et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 89–97
9. Bensaid M., Gary-Bobo M., Esclançon A., et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acip30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. Mol Pharmacol 2003; 63: 908–914
10. Bisogno T., Howell F., Williams G., et al. Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. J Cell Biol 2003; 163: 463–468.
11. Bisogno T., Ventriglia M., Milone A. et al. Occurrence and metabolism of anandamide and related acyl-ethanolamides in ovaries of the sea urchin *Paracentrotus lividus*. Biochim. Biophys. Acta 1998; 1345: 338–348.
12. Breivogel C.S., Griffin G., Di Marzo V., Martin B.R. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. Mol Pharmacol 2001; 60: 155–163
13. Burduga G., Lal S., Varro A., et al. Expression of cannabinoid CB1 receptors by vagal afferent neurons is inhibited by cholecystokinin. J Neurosci 2004; 24: 2708–2715
14. Carlisle S.J., Marciano-Cabral F., Staab A. et al. Differential expression of the CB2 cannabinoid receptor by rodent macrophages and macrophage-like cells in relation to cell activation. Int Immunopharmacol 2002; 2: 69–82.
15. Corchero J., Fuentes J.A., Manzanares J. Chronic treatment with CP-55,940 regulates corticotropin releasing factor and proopiomelanocortin gene expression in the hypothalamus and pituitary gland of the rat. Life Sci 1999; 64: 905–911
16. Cota D., Marsicano G., Tschoep M., et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. J Clin Invest 2003; 112: 423–431
17. Cravatt B. F., Giang D. K., Mayfield S. P. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. Nature 1996; 384: 83–87
18. Cravatt B.F., Demarest K., Patricelli M.P., et al. Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 9371–9376
19. 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
20. De Petrocellis L., Melck D., Bisogno et al. Finding of the endocannabinoid signalling system in Hydra, a very primitive organism: possible role in the feeding response. Neuroscience 1999; 92: 377–387
21. Despres J.-P., Golay A., Sjström L. for the Rimonabant in Obesity–Lipids Study Group Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. NEJM 2005; 353: 2121 – 2134
22. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharmacol 1988; 34: 605–613
23. 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
24. Di Marzo V., Fontana A., Cadas H. Et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons Nature 1994; 372: 686–691
25. Di Marzo V., Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. Nature 2001; 410: 822–825
26. Di Marzo V., Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nature Neuroscience 2005; V.8, № 5: 585–589
27. Dinh T.P., Carpenter D., Leslie F.M. et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 10819–10824
28. Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M., et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. Diabetes 2005; 54: 2838–2843
29. Freedland C.S., Poston J.S., Porrino LJ 2000. Effects of SR141716A, a central cannabinoid receptor antagonist, on food-maintained responding. Pharmacol Biochem Behav; 67: 265–270
30. Freund T.F., Katona I., Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol Rev 2003; 83: 1017–1066
31. Fride E., Ginzburg Y., Breuer A., et al. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. Eur J Pharmacol 2001; 419:207–214
32. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. J Am Chem Soc 1964; 86: 1646–1647
33. Gardner E.L., Vorel S.R. Cannabinoid transmission and reward-related events. Neurobiol Dis 1998; 5:502–533
34. Giuffrida A., Beltramo M., Piomelli D. Mechanism of endocannabinoid inactivation: Biochemistry and pharmacology. J Pharmacol Exp Therapy 2001; 298: 7–14
35. Gomez R., Navarro M., Ferrer B. et al. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. J Neurosci 2002; 22:9612–9617
36. Hanus L., Avraham Y., Ben-Shushan D. et al. Short-term fasting and prolonged semistarvation have opposite effects on 2-AG levels in mouse brain. Brain Res 2003; 983:144–151
37. Hilairet S., Bouaboula M., Carriere D. et al. Hypersensitization of the orexin 1 receptor by the CB1 receptor: evidence for cross-talk blocked by the specific CB1 antagonist, SR141716. J Biol Chem 2003; 278:23731–23737
38. Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol Rev 2002; 54: 161–202
39. Jarai Z., Wagner J.A., Varga K. et al. (1999) Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. Proc Natl Acad Sci USA, 1999; 96: 14136–14141
40. 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
41. Kirkham T.C., Williams C.M. Endogenous cannabinoids and appetite. Nutr Res Reviews 2001; 14:65–86
42. Liu Y.L., Connolly I.P., Wilson C.A., Stock M.J. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. Int J Obes Relat Metab Disord 2005; 29: 183–187
43. Maldonado R. Study of cannabinoid dependence in animals. Pharmacol Ther 2002; 95: 153–164
44. Martin B.R. Identification of the endogenous cannabinoid system through integrative pharmacological approach. J.Pharmacol.Exp.Ther 2002; V.301, Issue 3: 790-796

45. Martin B. R., Wiley J.L. Mechanism of action of cannabinoids: how it may lead to treatment of cachexia, emesis and pain. *J. Support Oncology* 2004; 2: 305-316
46. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature (Lond)* 1990; 346: 561-564
47. Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature (Lond)* 1993; 365: 61-65
48. 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
49. Pagotto U. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Annals of Medicine* 2005; 37: 270-275
50. Pagotto U., Marsicano G., Cota D. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews* 2006; 27(1): 73-100
51. Peters H., Nahas G.G. A brief history of four millennia. In: Nahas G.G., Sutin K.M., Harvey D., Agurell S., eds. *Marihuana and medicine*. 1999, Totowa, NJ: Humana Press; 3-7
52. Piomelli D. 2003 The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci*; 4: 873-884
53. Ravinet-Trillou C., Delgorge C., Menet C. et al. CB1 cannabinoid receptor knock-out in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 640-648
54. Rowland N.E., Mukherjee M., Robertson K. Effects of the cannabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 159: 111-116
55. Rusk I.N., Cooper S.J. The selective dopamine D1 receptor agonist SK&F 38393: its effects on palatability- and deprivation-induced feeding, and operant responding for food. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 34: 17-22
56. Schwabe R.F. Endocannabinoids promote hepatic lipogenesis and steatosis through CB1 receptors. *Hepatology* 2005; 42:959-961
57. Sepe N., De Petrocellis L., Montanaro F. et al. Bioactive long chain N-acyl ethanolamines in five species of edible bivalve molluscs: possible implications for mollusc physiology and sea food industry. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1389: 101-111
58. Shearman L.P., Zhou D., Rosko K.M. et al. Multiple day CB1R inverse agonist effects on hypothalamic gene expression and energy balance in diet-induced obese mice. *Proc 34th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, CA, 2004 (Abstract 76.4)*
59. Stella N. Cannabinoid signaling in glial cells. *Glia* 2004; 48: 267-277
60. Tucci S.A., Rogers E.K., Korbonits M., Kirkham T.C. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol* 2004; 143: 520-523
61. Tzavara E.T., Perry K.W., Rodriguez D.E., et al. 2001 The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A increases norepinephrine outflow in the rat anterior hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2001; 426:R3-R4
62. Van der Stelt M. The endocannabinoid anandamide. *Metabolism and neuroprotection*. Netherlands, Febo Enschede, 2002; 9-40
63. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., et al. for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-1397.
64. Verty A.N., McFarlane J.R., McGregor I.S. et al. Evidence for an interaction between CB1 cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake. *Endocrinology* 2004; 145: 3224-3231
65. Verty A.N., McGregor I.S., Mallet P.E. The dopamine receptor antagonist SCH 23390 attenuates feeding induced by 9-tetrahydrocannabinol. *Brain Res* 2004; 1020: 188-195
66. Volicer L., Stelly M., Morris J., et al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 913-919
67. Williams C.M., Rogers P.J., Kirkham T.C. Hyperphagia in prefed rats following oral 9-THC. *Physiol Behav* 1998; 65: 343-346
68. Wilson R.I., Nicoll R.A. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 2002; 296: 678-682
69. Wynne K., Stanley S., McGowan B., Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; 184: 291-318