

**ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВ КАННАБИНОИДНОЙ ГРУППЫ И ТРАМАДОЛА НА КОГНИТИВНУЮ И ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ СФЕРЫ**

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

**КАННАБИНОИД ГУРУҶИНИ ВА ТРАМАДОЛНИ КОГНИТИВ ВА ХУЛҚ-АТВОР СОҶАЛАРИГА НИСБАТАН СУИСТЕЪМОЛ ҚИЛИШНИНГ ТАЪСИРИ**

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

**THE IMPACT OF COMBINED CANNABIS AND TRAMADOL ABUSE ON COGNITIVE AND BEHAVIORAL SPHERES**

Khayredinova I.I., Ashurov Z.Sh.

*Ташкентская медицинская академия*

*Бугунги кунда дунёдаги турли хил гиёҳванд моддаларга жуда кўп қарам бўлган беморларнинг мисли кўрилмаган ўсиши кузатилмоқда, бу еса инсоннинг билим қобилияти ва хатти-харакати учун салбий оқибатларга олиб келади. Трамадол ва каннабиноидлар бўлган фаол моддалар мия хужайраларини йўқ қиладиган марихуана комбинацияси хотиранинг кескин пасайишига сабаб бўлади. Уларнинг муштарак суистеъмоли ёмон илмий натижалар билан боғлиқ. Шу билан бирга, когнитив соҳадаги вазиятнинг тегишли натижалари ва бундай беморларнинг хулқ-атворининг қарама-қаршиликлигини ҳисобга олиб, қўшимча тадқиқотлар талаб этилади. Адабиётлардаги маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, бу муаммони қўшимча ўрганиш талаб этилади.*

**Калит сўзлар:** марихуана, трамадол, когнитив нуқсон, хулқ-атвор бузилишлари.

*Today, an unprecedented increase in the number of patients with poly-dependence to various narcotic substances that change cognitive properties and violate human behavior is observed worldwide. The combination of tramadol and marijuana, the active ingredient of which is cannabinoids, destroys brain cells, contributes to a dramatic decrease in memory. It is believed that their combined abuse correlates with poor academic performance. The fact that the combined abuse of these substances has been observed more frequently lately, the study of the possible connection between marijuana and tramadol is becoming particularly relevant. Analysis of literature data showed that this problem requires further study.*

**Key words:** marijuana, tramadol, cognitive impairment, behavioral disorders.

По данным управления по наркотикам и преступности ООН, в мире наркотики каннабиноидной группы используют приблизительно 183 млн человек. В последнее время использование каннабиноидов увеличилось в некоторых частях Северной и Южной Америки, в то же время в некоторых частях Европы частота их употребления сокращается или стабилизируется. Каннабиноиды чаще используют лица молодого возраста, но их потребление возрастает и среди представителей старших возрастных групп.

Потребителей опиатов и лиц, злоупотребляющих опиоидами по рецепту, в прошлом году насчитывалось около 35,1 млн человек. Неправомерное употребление фармацевтических опиоидов по-прежнему вызывает обеспокоенность во многих странах, особенно в США, где в сочетании с увеличением употребления героина и фентанила это привело к объединенной и взаимосвязанной эпидемии и увеличению заболеваемости и смертности, связанной с опиоидами. Значительное злоупотребление трамадола по рецепту встречается во многих странах Азии и Африки [28], однако все больше злоупотребление трамадола без рецепта отмечается в некоторых странах Африки и Ближнего и Среднего Востока. В последние годы эти данные были подтверждены изъятиями значительного количества трамадола в Северной, Западной и Центральной Африке и на Ближнем и Среднем Востоке [9].

Согласно данным наркологической службы Министерства здравоохранения, за последние 10 лет в нашей республике наблюдается положительная динамика развития наркологической ситуации по основным показателям. Отмечается снижение доли зависимости от опиатов, но увеличение зависимости от каннабиноидов.

Сегодня во всем мире и в нашей республике среди больных наркоманией растет удельный вес лиц с по-

лизованностью различных наркотических веществ. Распространение сочетанного злоупотребления каннабиноидной группы и трамадола с каждым днем набирает обороты. Научные исследования, обзоры, описания клинических случаев, посвященных изучению совместного злоупотребления психоактивными веществами каннабиноидной группы и трамадола, весьма скудны и противоречивы, но авторы считают, что сочетанное злоупотребление влияет на когнитивную и поведенческую сферы.

Когнитивная сфера личности – это познавательная сфера. Она включает познавательные процессы личности, среди которых можно выделить: 1) перцептивные процессы (ощущения, восприятие, внимание), основная функция которых – получение информации из внешней и внутренней среды; мнемические процессы (процессы памяти: запоминание, сохранение, воспроизведение, забывание), основная функция – сохранение информации в психике; интеллектуальные процессы (мышление, воображение, речь), основной функцией которых является порождение информации, восполнение дефицита (пробелов) информации, обмен информацией [3]. По определению В.В. Захарова, Н.Н. Яхно, когнитивные нарушения – это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких из следующих когнитивных функций: памяти, праксиса, гнозиса, речи или исполнительных функций.

Поведенческие расстройства (психопатоподобное поведение, декомпенсация психопатии) возникают при обострении патологического влечения к наркотикам, проявляются выраженным негативным отношением к морально-этическим нормам, любой микросоциальной структуре: семье, коллективу, лечебному учреждению, школе и др. Поведенческие проявления весьма однозначны и, входя в состав симптомокомплекса влечения, имеет

большую диагностическую ценность, так как несут в себе значительную долю специфичности [2].

Исследователи полагают, что комбинация трамадола и марихуаны разрушает клетки мозга, приводит к ранней инвалидности, а также воздействует на координацию поведения и способствует резкому снижению памяти. Считается, что сочетанное злоупотребление коррелирует с плохой академической успеваемостью. Тот факт, что сочетанное злоупотребление этих веществ в последнее время наблюдается все чаще, вопрос о возможной связи между марихуаной и трамадолом в отношении когнитивных нарушений приобретает особую актуальность. Согласно данным D.N. Volkow и соавт. [27], марихуана отрицательно влияет на успеваемость, что может быть вызвано абстиненцией у курильщиков марихуаны. Авторы пришли к выводу, с точки зрения прямой причинно-следственной связи между лекарством и повышенной вероятностью когнитивной ориентации, нет сомнений в том, что марихуана является основным источником когнитивной дисфункции. Возможно, марихуана ведет к когнитивным нарушениям. Однако это еще более актуально в свете крайне скудных данных о последствиях комбинации этих веществ, влиянии их на когнитивную сферу и поведение [17].

Трамадол – синтетический анальгетик, обладающий центральным действием. Препарат применяется точечного лечения [21]. Трамадол является слабым опиоидом. Сродство трамадола к опиоидным рецепторам в 10 раз слабее, чем у кодеина и в 6000 раз слабее, чем у морфина, при этом выраженность анальгезирующего действия всего в 5-10 раз слабее такового морфина [18,21]. Трамадол имеет два разных механизма. Во-первых, он работает путем связывания с  $\mu$ -опиоидным рецептором. Во-вторых, он действует как ингибитор обратного захвата серотонина-нораэпинефрина. Трамадол – синтетический опиоид класса бензоидов. В организме печень метаболизирует трамадол в дезметатрамадол, известный также как  $o$ -десметилтрамадол, который является более мощным опиоидом. Трамадол представляет собой рацемическую смесь 2-х энантиомеров – правовращающего (+) и левовращающего (-), каждый из которых проявляет отличное от другого рецепторное сродство. (+) Трамадол является селективным агонистом  $\mu$ -опиоидных рецепторов, а также избирательно тормозит обратный нейрональный захват серотонина. (-) Трамадол тормозит обратный нейрональный захват норадренолина. Моно- $o$ -десметилтрамадол (M1 метаболит) также селективно стимулирует  $\mu$ -опиоидные рецепторы [21]. Некоторые авторы подчеркивают негативные эффекты опиоидной наркомании на когнитивное функционирование и личность человека, что может быть связано с их выпадением из социума. У больных с опиоидной наркоманией отмечаются некоторые нарушения когнитивных функций: ослабление памяти, снижение объема запоминания, выраженные колебания внимания, в мышлении выраженное снижение уровня обобщения и абстрагирования [1].

Другим психоактивным веществом, которое имеет тенденцию влиять на когнитивные способности, является марихуана, которая содержит около 400 химических веществ, 40 из которых являются каннабиноидами, представляющими собой психические компоненты, вырабатываемыми в организме после того, как марихуана метаболизируется. Каннабиноиды являются активным ингредиентом марихуаны. Наиболее психоактивным каннабиноидным химическим веществом марихуаны, которое оказывает наибольшее влияние на мозг, является тетрагидроканнабинол (ТГК).

Большинство исследований в этой области сфокусированы на влиянии воздействия марихуаны на химический медиатор ацетилхолин. Дельта-9-тетрагидроканнабинол в относительно малых дозах уменьшает циркулирование ацетилхолина, в частности в гиппокампе, что приводит к уменьшению активности нейротрансмиттера. Тетрагидроканнабинол способствует освобождению нейромедиатора серотонина. Тетрагидроканнабинол вызывает расширение синаптических щелей (пространств между нервными клетками), что ухудшает передачу нервного импульса клетками и незамедлительно отражается на состоянии всей нервной системы. Связанный с рецепторами дельта-9-тетрагидроканнабинол уменьшает производство cAMP в нейронах, приводя к уменьшению активности кальциевых и калиевых каналов. Как именно это приводит к возникновению удовольствия – неясно, но недавно было показано, что введение дельта-9-тетрагидроканнабинола крысам приводит к высвобождению дофамина в ядрах accumbens, подобно высвобождению эндорфинов. Предполагают, что когнитивные изменения связаны с влиянием марихуаны на эндогенные каннабиноидные рецепторы, которые могут модулировать другие нейротрансмиттерные системы [5].

Schwinsburg, Brown и Tapert изучали влияние марихуаны на нейрокогнитивное функционирование у подростков. Они провели эксперимент с участием 33 мужчин, средний возраст которых составил  $18,1 \pm 0,7$  года. Результат показал, что злоупотребление марихуаной оказывает долгосрочное воздействие на нейрокогнитивное функционирование, но умеренный краткосрочный эффект, а также острое употребление марихуаны вызывает хронический эффект на нейрокогнитивное функционирование среди подростков [16].

A.F. Chukwuemeke и соавт. [6] не согласны с результатами исследования, проведенного H.L. Carl и соавт. [13], которые изучали эффекты марихуаны на комплексную когнитивную деятельность и не наблюдали существенных различий между основной и контрольной группой при выполнении заданий на внимание, визуально-пространственной обработке, рассуждению, умственных расчетных задач. Оценивалась концентрация  $\Delta 9$ -ТГК. Полученный результат также противоречит выводу, сделанному Ebubechukwu после изучения влияния марихуаны на агрессивное поведение и процесс познания. При этом было выявлено, что марихуана не оказывает существенного влияния на агрессивное поведение и процесс познания [5,27]. Исследование влияния марихуаны и трамадола на когнитивные нарушения показало, что марихуана значительно нарушает познание, в то время как трамадол не оказывает хронического значительного влияния на познавательный процесс [6].

Исследования, выполненные на мышах, показали, что монозлоупотребление только трамадолом или только марихуаной вызывает антидепрессивный эффект, нарушение пространственной памяти, повышение уровня серотонина 5-НТ в коре головного мозга и гиппокампе, запускает индуцированный окислительный процесс и апоптоз в ткани головного мозга, изменяет структуру мозга. При сочетанном злоупотреблении наблюдался более выраженный антидепрессивный и нейротоксический эффект. После отмены препарата антидепрессивный эффект не проявлялся, не было достигнуто улучшения пространственной памяти, отмечалось значительное истощение 5-НТ, более значительное улучшение антиоксидантов и апоптотических маркеров, а также неполное восстановление гистопатологических изменений мозга [19].

По карте Бордмана, 44 зона кора головного мозга – это область мозга, где серотонинергическая передача участвует в развитии депрессии и связанных с ней расстройств [18]. На самом деле серотонин является наиболее широко распространенным нейротрансмиттером в депрессии [11]. Эффект антидепрессанта трамадола, вероятно, связан с увеличением уровня серотонина в крови двумя механизмами; трамадол действует как высвобождающий серотонин и как ингибитор обратного захвата серотонина [4,26]. D. Szkutnik-Fiedler и соавт., а также другие авторы доказали, что повторное введение экстракта каннабиса также увеличивает уровень серотонина в мозге [15,25]. Повышенный антидепрессивный эффект, исследователи связывают с длительным временем введения трамадола с каннабисом, что является результатом аддитивного взаимодействия между ними [24].

Депрессия является хорошо документированным симптомом абстиненции трамадола и марихуаны [12,20]. Роль окислительного процесса в развитии когнитивных и нарушений памяти была доказана исследованиями разных специалистов [7,14,22]. Так, было выявлено, что злоупотребление трамадолом, каннабисом и их комбинацией вызывает значительное повышение маркеров перекисного окисления липидов (МПОЛ) с уменьшением активности антиоксиданта. Однако их комбинация больше, чем каждый из компонентов отдельно, вызывала большее ухудшение в окислительно-восстановительном процессе [19]. А. Hosseini-Sharifabad [14] доказал, что трамадол нарушает память при кратковременном и долговременном лечении. Результаты, полученные D.I. Lubman и соавт. [17], служат еще одним подтверждением, что злоупотребление марихуаной обычно ассоциируется с увеличением частоты психических заболеваний и когнитивной дисфункции, преимущественно среди лиц молодого возраста.

Исследователи доказали так влияние трамадола и марихуаны на структуру головного мозга, а также совместное употребление их связано с более выраженными изменениями гистопатологии головного мозга и значительным увеличением экспрессии [10,23]. Трамадол-индуцированные гистопатологические изменения мозга были похожи на процессы, которые наблюдал F.M. Ghoneim [10]: трамадол вызывает дезорганизацию кортикальных слоев, гиперцеллюлярность и увеличение апоптоза клетки. Соответственно употребление трамадола и марихуаны, а также их совместное использование приводит к индуцированным мозговым окислительным. Частичное восстановление ткани головного мозга после отмены марихуаны можно объяснить функцией эндоканнабиноидной системы (eCB). Одновременное потребление трамадола и марихуаны оказывало доминирующее нейротоксическое воздействие на все изученные параметры. Злоупотребление трамадолом и марихуаной отдельно и в сочетании вызывало нейротоксичность, которая приводит к поведенческим расстройствам, биохимическим и гистопатологическим изменениям. При этом долгосрочные поведенческие последствия (депрессия и длительная недостаточность памяти) продолжались во взрослой жизни даже после прекращения злоупотребления [19].

Мы изучили работы, посвященные изучению сочетанного потребления марихуаны и трамадола, но данные, которые в них приводятся, весьма скудны и противоречивы. Большинство исследователей считают, что при сочетанном злоупотреблении марихуана и трамадол оказывают синергистическое влияние на когни-

тивную и поведенческую сферы. В связи с этим изучение клинко-синдромологической структуры и динамики формирования зависимости от сочетанного злоупотребления психоактивных веществ каннабиноидной группы и трамадола определяет актуальность дальнейшего исследования, что будет способствовать дифференцированному подходу к оказанию медицинской помощи и поможет оптимизировать диагностические и терапевтические мероприятия, а также разработать программы профилактики.

#### Литература

1. Агибалова Т.В., Поплевченков К.Н. Нарушения когнитивных функций у больных опиоидной наркоманией // Неврол. и психiatr. – 2012. – №2. – С. 24-28.
2. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. Наркология: Нац. руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Изд. 2-е. – 50 с.
3. Романова Н.Р. Психология. – Иваново, 2015. – 156 с.
4. Abdel-Salam O.M., Salem N.A., El-Shamarka M.E.-S. et al. Cannabis-induced impairment of learning and memory: Effect of different nootropic drugs // Excli J. – 2013. – Vol. 12. – P. 193-214.
5. Bertha K. Madras. Update of Cannabis and its medical use. – 37th ECDD (2015) Agenda item 6.2. – Section 3.
6. Chukwuemeka A.F. et al. Cognitive Impairment: Examining the Effect of Marijuana and Tramadol on Albino Rats // Psychol. Psychiatr. – 2018. – Vol. 7, №1. – P. 29-35.
7. Clausen A., Doctrow S., Baudry M. Prevention of cognitive deficits and brain oxidative stress with superoxide dismutase/catalase mimetics in aged mice // Neurobiol. Aging. – 2010. – Vol. 31. – P. 425-433.
8. Darwish I.E., Maklad H.M., Diab I.H. Behavioral and neuronal biochemical possible effects in experimental induced chronic mild stress in male albino rats under the effect of oral barley administration in comparison to venlafaxine // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 5, №2. – P. 128-136.
9. E/INCB/2012/http://www.incb.org
10. Ghoneim F.M., Khalaf H.A., Elsamanoudy A.Z., Helaly A.N. Effect of chronic usage of tramadol on motor cerebral cortex and testicular tissues of adult male albino rats and the effect of its withdrawal: Histological, immunohistochemical and biochemical study // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 7, №11. – P. 7323-7341.
11. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol // Clin. Pharmacokinet. – 2004. – Vol. 43, №13. – P. 879-923.
12. Haney M. The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment // Curr. Psychiatry Rep. – 2005. – Vol. 7, №5. – P. 360-366.
13. Hart C.L. et al. Effects of Acute Smoked Marijuana on Complex Cognitive Performance // Neuropsychopharmacology. – 2001. – Vol. 25. – P. 757-765.
14. Hosseini-Sharifabad A., Rabbani M., Sharifzadeh M., Bagheri N. Acute and chronic tramadol administration impair spatial memory in rat // Res. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 11, №1. – P. 49-57.
15. Lehmann O., Bertrand F., Jeltsch H. et al. 5,7-DHT-induced hippocampal 5-HT depletion attenuates behavioural deficits produced by 192 IgG-saporin lesions of septal cholinergic neurons in the rat // Europ. J. Neurosci. – 2002. – Vol. 15, №12. – P. 1991-2006.
16. Lippman S., Singh D. Vaping marijuana? // J. Fam. Pract. – 2017. – Vol. 66, №11. – P. 655.
17. Lubman D.I., Cheetham A., Yucel M. Cannabis and adolescent brain development // Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 148. – P. 1-16.
18. Minami K. et al. What is the main mechanism of tramadol? // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. – 2015. – Vol. 388, №10. – P. 999-1007.
19. Nafea O.E., El-Khishin I.A., Awad O.A., Mohamed D.A. A study of the neurotoxic effects of tramadol and cannabis in adolescent male albino rats // Inter. J. of Scientific Reports. – 2016. – Vol. 2. – P. 143-154.
20. Polydoro M., Schroder N., Lima M.N. et al. Haloperidol – and clozapine-induced oxidative stress in the rat brain // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2004. – Vol. 78, №4. – P. 751-756.
21. Salmi A. TRAMADOL®. Beyond its Beneficial Effects // J. Clin. Toxicol. – 2016. – Vol. 6. – P. 282.
22. Schroder N., de Lima M.N., Quevedo J. et al. Impairing effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on recognition memory: possible relation to oxidative stress // Schizophrenia Res. – 2005. – Vol. 73, №3. – P. 377-378.
23. Schwerk C., Schulze-Osthoff K. Non-apoptotic functions of caspases in cellular proliferation and differentiation // Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol. 66, №8. – P. 1453-1458.

24. Senay E.C., Adams E.H., Geller A. et al. Physical dependence on Ultram®(tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur // Drug Alcohol Depend. – 2003. – Vol. 69, №3. – P. 233-241.

25. Szkutnik-Fiedler D., Kus K., Balcerkiewicz M. et al. Concomitant use of tramadol and venlafaxine-evaluation of antidepressant-like activity and other behavioral effects in rats // Pharmacol Rep. – 2012. – Vol. 64, №6. – P. 1350-1358.

26. Vazzana M., Andreani T., Fanguiero J. et al. Tramadol hydrochloride: pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drugdelivery systems // Biomed. Pharmacother. – 2015. – Vol. 70. – P. 234-238.

27. Volkow N.D., Swanson J. et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review // J.A.M.A. Psychiatr. – 2015. – Vol. 73, №3. – P. 292-297.

28. World Drug Report 2014 and World Drug Report 2015 <http://www.unodc.org>

### ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ КАННАБИНОИДНОЙ ГРУППЫ И ТРАМАДОЛА НА КОГНИТИВНУЮ И ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ СФЕРЫ

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

*Сегодня во всем мире наблюдается беспрецедентный рост числа больных с полизависимостью к различным наркотическим веществам, которые изменяют когнитивные свойства и нарушают поведение человека. Комбинация трамадола и марихуаны, активным ингредиентом которой являются каннабиноиды, разрушает клетки мозга, способствует резкому снижению памяти. Считают, что сочетанное употребление их коррелирует с плохой академической успеваемостью. Тот факт, что сочетанное употребление этих веществ в последнее время наблюдается все чаще, изучение возможной связи между марихуаной и трамадолом приобретает особую актуальность. Анализ данных литературы показал, что эта проблема требует дальнейшего изучения.*

**Ключевые слова:** марихуана, трамадол, когнитивные нарушения, расстройства поведения.

