

**БОРЬБА С НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ:
СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ****К.С.Хруцкий, И.А.Соколов, П.А.Гудзь****BREAKING FREE FROM NICOTINE DEPENDENCE:
THE CONTEMPORARY PHARMACODYNAMIC BASES AND PROSPECTS****K.S.Khroutski, I.A.Sokolov, P.A.Gudz***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Konstantin.Khrutsky@novsu.ru*

Никотиновая зависимость — это признанное хроническое заболевание, которое требует повторного лечения до достижения долгосрочного или постоянного выздоровления. Тем не менее, в настоящем по-прежнему преобладают средства никотинзаместительной терапии, которые по сути и по факту оказываются малоэффективными. Следовательно, заглядывая в будущее, от фармакологии следует ожидать решительного выдвижения новых оснований и перспектив (направлений) в разработке лекарственных средств, обладающих большей эффективностью и способствующих достижению цели успешной борьбы с никотиновой зависимостью. Данное исследование является стараниями авторов внести свой вклад в достижение этой цели, где они реализуют попытку выдвинуть оригинальные основания и перспективы к производству подобных (искомых эффективных) фармакологических антиникотиновых средств. В результате авторы предлагают к рассмотрению три перспективных фармакологического подхода к решению поставленной проблемы; и где универсально (во всех трех областях) допускается применение и реализация возможностей релиз-активных средств и придание фармацевтическим субстанциям определенной (должной фармакодинамической) хиральности — в решении задачи повышения эффективности фармакотерапии табачной зависимости.

Ключевые слова: *фармакология никотиновой зависимости; механизмы гомеостатической устойчивости, метасимпатические, серотонинергические; хиральный фактор; релиз-активные препараты; иммунофармакология*

Nicotine addiction is the recognized chronic disease that requires re-treatment until a long-term or permanent recovery is achieved. Nevertheless, in the present, a) nicotine replacement therapy methods still prevail; and b) which essentially, and as a matter of fact are ineffective. Looking ahead, therefore, one could expect the pharmacological decisive advancement and justification of new bases and prospects (directions) in the development of drugs that are more effective and contribute to achieving the goal of a successful combat against nicotine addiction. This study actually represents the authors' endeavors to contribute to this goal achievement; and whereto they make an attempt to put forward the originative foundations and prospects for generating the effective (sought-after) pharmacological antinicotinic agents. As a result, in tackling the challenge – authors propose three promising pharmacological approaches; wherein, universally (in all three areas), two types of medicines and their capabilities are supposed: a) of release-active agents; and b) by giving pharmaceutical substances a certain (proper pharmacodynamic) chirality – in solving the problem of increasing the effectiveness of the pharmacotherapy of tobacco dependence.

Keywords: *pharmacology of nicotine addiction, mechanisms of homeostatic resistance, metasympathetic, serotonergic; chiral factor, release-active drugs, immunopharmacology*

Введение

Табакокурение признается ведущим фактором риска основных неинфекционных заболеваний. Кроме того, как устанавливают американские нормативные документы: «Табачная зависимость — это хроническое заболевание, которое требует повторного лечения до достижения долгосрочного или постоянного воздержания» [1]. Тем не менее, до настоящего дня «употребление табака остается основной предотвращаемой причиной болезни, инвалидности и смертности в Соединенных Штатах, где оно ежегодно приводит к 480 000 смертей и составляет приблизительно 90% смертей от рака легких, 60% — от болезней легких и 30% — от болезней сердца» [2]. Как выяснили исследователи, «большинство курильщиков (>70%) хотят бросить курить, и 40% пытаются сделать это каждый год; но до сих пор только около 5% их предпринятых попыток являются успешными» [3].

Соответственно, важнейшей проблемой для здравоохранения является борьба с никотиновой зависимостью (НЗ); и ученые со всего мира (фармакологи в первых рядах) предпринимают активные усилия, чтобы исправить ситуацию.

Тем не менее, до сих пор отсутствуют эффективные фармацевтические субстанции (ФС), способные существенно повлиять на реализацию человеком принятого решения и попытки разорвать свою зависимость от никотина. Даже применение Варениклина (лучшего из признанных на сегодня средств; его торговые названия — Chantix в США и Champix в Европе и других странах), причем используемого, как правило, в составе комплексного лечения (включающего и поведенческую терапию, т.е. практическое консультирование и социальную поддержку пациентов), оказывается не в состоянии кардинально разрешить сложившуюся пессимистическую ситуацию в отношении успешного лечения НЗ. Ситуация с Варениклином на

самом деле впечатляет, поскольку ФС последнего являет собой безусловно выдающееся достижение современной фармакологии. Имеется в виду его уникальный дизайн и фармакодинамическая способность как выступать в качестве частичного агониста подтипа $\alpha_4\beta_2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (n_XP), так и действовать в физиологическом режиме, т.е. с более низкой силой, чем никотин, не вызывая привыкания, но одновременно блокировать доступ никотина к этим холинорецепторам.

Суть вопроса заключается в том, что никотин, поступающий в организм любым из возможных фармакокинетических путей, включая табакокурение, естественным образом (за счет своего большего аффинитета, активности и нечувствительности к ацетилхолинэстеразе) неизбежно выбивает (ломает, подавляет) тонкую и хрупкую, но важнейшую регуляторную систему (существенно интегративную), использующую нейротрансмиттерную функцию n_XP . Доказательством последнего является тот факт, что выше упомянутые $\alpha_4\beta_2$ - n_XP локализируются на телах дофаминовых нейронов (т.е. принадлежащих к функционально противоположной адренергической регуляторной системе) и задействованы в регуляции (активации) важнейшей «системы поощрения» (reward system, внутреннего подкрепления) мозга. Отсюда становится ясным, что когда естественная и фундаментальная, но сложно и тонко организованная физиологическая система высшей регуляции оказывается выбитой из функционирования, то вместо нее в действующих агентах неминуемо остается собственно и только никотин (поступающий *извне* организма); и что легко и стойко формирует психологическую зависимость [4].

С этих позиций авторская гипотеза является очевидной: для функционального восстановления выше обозначенной (поврежденной, но фундаментальной и жизненно необходимой) регуляторной системы требуется осуществить ее временную замену-компенсацию за счет активности других регуляторных систем (предложить организму своего рода «костыль»; на время восстановления основной системы). Иначе говоря, возникает задача компенсаторной фармакотерапевтической поддержки других интегративных регуляторных систем в целях содействия организму человека в эффективном поддержании гомеостаза. Таким образом, задача заключается в предоставлении организму, страдающему от зависимости, достаточного времени и условий для полного восстановления основной (поврежденной) системы, тем самым — оказания существенной помощи человеку в предпринятом устремлении справиться и устойчиво разорвать с пагубной зависимостью от курения.

Поэтому важно, что в своем подходе мы определяем никотинзаместительную терапию, признаваемую на сегодня ведущим методом в борьбе с НЗ [1], включая и Н-холиномиметики, в т.ч. и Варениклин, как тупиковый путь в развитии фармакологических средств, нацеленных на борьбу с НЗ. В отношении к Варениклину, несмотря на его замечательные фармакодинамические свойства, эта ФС действует так же *извне* (как и никотин), поэтому оказывается не в со-

стоянии предоставить условия организму, зависимому от никотина, для самостоятельного восстановления системы. Следовательно, в первую очередь поиск ФС следует организовать среди других фармакологических групп, обладающих необходимыми эффектами, как раз для реализации интегративно-компенсаторной терапии (в плане поддержания гомеостатической устойчивости организма).

Основное содержание

В своей работе, выполненной в 2019 г. в ИМО НовГУ [6], авторы уже приступили к изучению нервных механизмов регуляции гомеостаза, связанных с деятельностью метасимпатической нервной системы (МНС), и которые могут стать внутренними мишенями для эффективного фармакологического воздействия.

Фармакологическое воздействие на МНС мозга

В основание данного исследовательского подхода были заложены концептуальные достижения А.Д.Ноздрачева, выдающегося ученого в области физиологии вегетативной нервной системы, который впервые выдвинул и обосновал понятие о метасимпатической нервной системе, существенно определил и подробно охарактеризовал главные элементы теории ее построения и функционирования [7]. Главным выводом из теории Ноздрачева можно считать обоснованное представление ученого о МНС как третьем автономном отделе вегетативной нервной системы, таким образом, о триадической (состоящей из трех независимых отделов) организации вегетативной нервной системы (ВНС), ее «трех самостоятельных частей, наделенных целым рядом отличительных структурных и функциональных особенностей: симпатической, парасимпатической и метасимпатической» [8]. Другой важнейший вывод ученого состоит в том, что функциям вегетативной регуляции МНС отводится ведущее значение в осуществлении динамической нейрогенной интегративной активности в плане реализации текущей регуляции физиологических процессов и выполнения системных механизмов по эффективной регуляции гомеостаза [9].

Вначале, на морфологическом уровне, ученый определил МНС как комплекс микроангионарных образований, расположенных в стенках внутренних органов, обладающих моторной активностью, т.е. принципиально относил ее к парасимпатической нервной системе (ПНС). Тем не менее, в последующих исследованиях Ноздрачев обнаружил, что «мозг, как и другие органы, обладает полноценной собственной метасимпатической нервной системой» [10]. Таким образом, ученый раскрыл всеобъемлющий (неотъемлемой принадлежности и к ПНС, и к ЦНС) характер МНС; и что позволяет МНС универсально регулировать работу как периферических, так и центральных органов. К сожалению, в конце XX в. внимание к развитию уникальной научной школы Ноздрачева ослабло; а далее стали проявлять свою активность представители западных физиологических подходов и установок, оспаривающие значение «триадического» подхода к изучению физиологии вегетатив-

ной нервной системы. В любом случае, выводы о перспективности воздействий на метасимпатический (интегративный) отдел вегетативной нервной регуляции сохраняют свою актуальность, включая и обнаруженные авторами [6] три перспективных направления фармакологического воздействия на МНС как орган эффективного динамического поддержания гомеостаза [7]:

- 1) высвобождение присущих МНС потенциалов;
- 2) активация присущих МНС синаптических системных механизмов, задействованных в регуляции гомеостатического потенциала организма человека;
- 3) применение релиз-активных препаратов (РАП).

Здесь первое направление подразумевает адекватное ингибирование (уменьшение активности) одновременно двух полярных отделов ВНС: симпатического и парасимпатического; что закономерно высвобождает потенциал МНС, как раз задействованный в постоянном восстановлении и поддержании естественного гомеостаза организма [7]. По сути, как можно предположить, подобным образом на уровне нервной ткани мозга действует ганглиоблокатор Мекамилламин, являющийся известным антиникотиновым средством [11]. Равным образом, вместо существующих (неясных) объяснений фармакологических эффектов Клонидина (рекомендуемого FDA в число 10 основных ЛС для лечения НЗ) более разумным (с позиций выдвигаемой гипотезы) может послужить объяснение у клонидина одновременно адрено- и холинергических фармакодинамических свойств; например, в исследовании [12]. В данной работе ученые обнаруживают и объясняют антихолинергический эффект у Клонидина ингибирующим действием на высвобождение ацетилхолина в некоторых структурах головного мозга.

В свою очередь, второе направление активации МНС мозга осуществляется посредством воздействия на синаптические механизмы, в основном типические (специфичные) для активности МНС, например аденозиновые рецепторные системы. Среди результатов проведенных исследований обнаруживаются экспериментальные данные, которые подтверждают выдвигаемую гипотезу; например, в [13]. Здесь ученые выясняют, что манипуляции с аденозиновыми A_{2a} рецепторами блокируют реакции отвращения у зависимых крыс в ответ на лишение их никотина.

Наконец, третье направление (в перспективе реализации возможностей активации МНС мозга) может быть претворено в жизни посредством ЛС из инновационного фармакологического класса релиз-активных препаратов (РАП) [14]. Появление последних стало возможным благодаря открытию феномена релиз-активности и его обосновывающей концепции «пространственного гомеостаза» О.И.Эпштейна [15]. РАП являют собой выдающееся достижение отечественной фармакологии. В настоящем эти средства полноправно конкурируют (по возможности специфического воздействия на физиологические мишени в организме человека; хотя и имеют принципиально иные механизмы действия) со знаменитыми генно-

инженерными биологическими препаратами (моноклональных антител); но технологическое производство последних остается чрезвычайно дорогим. К РАП-средствам мы вернемся ниже, в разделе иммунотропных ЛС.

Изучение серотонинергических ФС и перспектива обнаружения и разработки их эффективных стереоизомеров

Следующей существенной перспективой фармакологического изучения может стать изучение серотонинергических ФС. Последнее является очевидным, т.к. давно уже известны уникальные свойства серотонина как центрального, но активного и на периферии нейротрансмиттера, которого иногда называют «гормоном счастья». Существенно, что ЛС, действие которых приводит к повышению активности серотонина, превалируют среди современных антидепрессантов. Опыт применения антидепрессантов для борьбы с НЗ, включая описание также и преимущественных ингибиторов обратного захвата дофамина и норадреналина (т.е. Бупропиона и Нортриптилина, которые включены FDA в список основных рекомендуемых средств против НЗ) дан в обзоре [16]. Здесь авторы отмечают сходство основополагающих механизмов в формировании никотиновой зависимости и депрессии; далее они подчеркивают клинический успех антидепрессантов, действующих преимущественно через повышение активности серотонина (таких как Доксепин, Имипрамин, Флуоксетин, Пароксетин, Сертралин и др.). В то же время, в итоге, авторы заключают, что состоявшийся клинический успех в лечении НЗ относится к таким антидепрессантам, как Бупропион и Нортриптилин, т.е. к средствам, повышающим активность преимущественно катехоламинов (дофамина и норадреналина соответственно). Кроме того, состоявшаяся разработка и последующий успех Варениклина — все это снизило интерес к дальнейшей разработке серотониновых антидепрессантов как потенциальных средств для фармакотерапии табачной зависимости.

Тем более, здесь на повестку дня выходит задача активизации исследований в плане обнаружения и использования возможностей производства эффективных стереоизомеров (энантиомеров) действующих ФС (как с уже известными полезными эффектами в борьбе с НЗ, так и пока не замеченных на этом поприще). Мы убеждены в перспективности поиска ФС среди энантиомеров, поскольку способность биологически активных веществ приобретать ценные регуляторные свойства на основании стереоизомерного изменения своей структуры является уже хорошо изученной. Ключевой момент мы обнаруживаем в исследованиях российского биофизика В.А.Твердислова и его школы. Здесь, на основании разработанного биофизиками оригинального теоретического подхода с его глубоким естественнонаучным обоснованием ученые обнаружили и доказали фундаментальный принцип биологического (биофизического) возникновения и существования разных типов стратификаций (иерархий), как в типе организации знакопеременной хиральной иерархии ДНК и белков [5], так и функциональной органи-

зации конкретного вида молекулы [17]. В своем подходе Твердислов и его соавторы устанавливают большое значение своего открытия для понимания процессов в клеточной и системной регуляции; и с данных позиций предсказывают существенное значение «роли хирального фактора в действии лекарственных препаратов» [17, с.82].

Сразу, как пример, можно указать на фармакологическую эволюцию D-Циклосерина — изначально противотуберкулезного антибиотика, который в своей форме D-изомера выступает антагонистом D-аланина, таким образом подавляя его образование и включение в процессы синтеза пептидогликанов в стенке у *M. Tuberculosis*, но, далее, также в форме своего D-стереоизомера, проявившего свои возможности уже в области психофармакологии, в качестве агента для терапии зависимостей, и применение которого способствует, в частности, исчезновению приобретенного страха. Существенно, что D-Циклосерин в настоящем разрабатывается как перспективное средство для лечения НЗ (в текущее время проходящее клинические испытания [18]). Другим показательным примером может послужить вывод исследователей, что «стимулирующее действие никотина является стереоселективным [S(-)-никотин > R(+)-никотин]» [19]. В целом, вопрос целенаправленного изучения стереоизомерных (хиральных) ФС в плане фармакотерапии НЗ до настоящего времени остается актуальным и требует своего разрешения.

Иммунотропные средства в борьбе с НЗ

Следующим перспективным направлением в борьбе с НЗ является использование современных достижений иммунологии в целях создания эффективных иммунофармакологических средств. Можно начать краткий обзор нововведений в этом подходе с упоминания разработок в области антеникотинных вакцин. Существенно, что здесь также применяются знания относительно хиральности ФС. Так, в исследовании, направленном на разработку клинических антеникотинных вакцин-кандидатов, ученые после достижения результата отмечают, что созданные ими двухвалентные вакцины (на основании энантиопуральных, т.е. гомохиральных гаптенных), «включающие природные L-никотиновые гаптены, улучшали относительное средство антител более чем в 10 раз по сравнению с D-гаптенами и стимулировали двукратное повышение связывающей способности никотиновой сыворотки» [20]. Согласно общей тенденции, создаваемые новые антеникотинные вакцины признаются многообещающими и «в настоящее время находятся на продвинутой стадии разработки» [21].

Значительным физиологическим основанием для современной иммунофармакологии выступают прорывные научные достижения последних десятилетий, в том числе раскрывающие удивительный факт, что иммуноглобулины (антитела) в равной мере реализуют как собственно иммунные (защитные) функции для сохранения внутренней среды организма общего генетического происхождения, так и функции интегративно-регуляторной сущности, направленные на поддержание столь же необходимой

внутренней гомеостатической устойчивости организма. Другими словами, иммуноглобулины (антитела), являя собой особый вид гликопротеинов плазмы крови, которые традиционно объединяются в общую группу как наличием у них ряда однотипных свойств, так и принадлежностью в своем происхождении к генам молекул клеточной адгезии (эволюционно древнего генного суперсемейства), а также и необходимой вовлеченностью в процессы реализации иммунного ответа у высших позвоночных, вплоть до последнего времени практически всегда расцениваемого в качестве атрибутов сугубо защитной системы.

Однако по мере роста научного знания постепенно выяснилось, что иммуноглобулины помимо регуляции иммунного (защитного) ответа в равной мере необходимы также и в осуществлении интегративно-регуляторных влияний на уровне целостной жизнедеятельности организма, вне функций традиционной иммунной защиты. При этом существенный момент состоит в том, что для иммунологической регуляции клеточных функций иммунная система использует те же принципы (комплементарность, положительную и отрицательную обратные связи и пр.), что и в случаях регуляторной активности нервной и эндокринной систем [22]. Здесь авторы подчеркивают, например, в отношении к «теории иммунохимического гомеостаза», или «концепции иммунологической регуляции клеточных функций», что современные ученые постепенно приближаются к пониманию «триединого иммунонейроэндокринного коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата организма» [22, с.77].

Естественно, что осуществленные прорывные научные достижения в современной иммунологии открывают фундаментальные основания и перспективы для развития собственно иммунофармакологии. В этом свете неудивительно, что вышеотмеченное направление в фармакологии по разработке и применению РАП во многом выделяет и использует регуляторные возможности как раз иммунной системы. Применяемый здесь фармакодинамический механизм — это действие (ради достижения полезных эффектов) «сверхмалых доз антител». В основе инновационного подхода находится оригинальная научная концепция о модулирующих свойствах сверхмалых доз антител (СМДА) к эндогенным регуляторам физиологических функций (гормоны, цитокины, мембранные белки и др.). Как выяснили ученые, при введении в организм СМДА не блокируют активность молекул, к которым они получены, а модулируют их эффекты, тем самым воздействуя на механизмы формирования соответствующих физиологических и патологических процессов [23].

Существенно, что препарат Бризантин, имеющих в своих показаниях назначение для лечения никотиновой зависимости, был разработан как раз на основаниях фармакодинамического действия СМДА, конкретно, на основе антител к каннабиноидному рецептору 1-го типа (анти-СВ₁). Как выяснили исследователи, «лиганды каннабиноидного рецептора оказались эффективными при лечении никотиновой зависимости и купировании абстинентного синдрома, а

сверхмалые дозы антител к каннабиноидному рецептору 1-го типа обладали способностью снижать гедоническую мотивацию крыс к самостимуляции положительных эмоциогенных центров мозга» [24].

Приближаясь к заключительной части исследования, следует отметить два существенных момента.

1. В современной терапии НЗ превалирующее значение сохраняет никотинзаместительная терапия, т.е. назначение никотина в различных лекарственных формах (трансдермальных пластырях; жевательной резинки; назального спрея; ингаляторах; леденцах для рассасывания). Кроме них, к средствам первого ряда относят Варениклин (частичный агонист $\alpha_4\beta_2$ -Н ХР) и атипичный антидепрессант Бупропион, осуществляющий селективное ингибирование обратного захвата норадреналина и дофамина [21].

2. Однако, согласно авторской гипотезе, данный подход нельзя считать оптимальным (точнее, он признается нами как бесперспективный, доказательством чему служит недопустимо низкий по сей день уровень успешного излечения пациентов от табачной зависимости). Дело в том, что подобные подходы не производят в организме достаточных условий для полноценного восстановления сложной и специфической (н-холинэргической) регуляторной системы головного мозга, осуществляющей интегративное поддержание присущей устойчивости внутренней среды (гомеостатического равновесия, нейропсихофизиологической), имеющей жизненно необходимое значение для организма.

Заключение

В свете выдвигаемой гипотезы, реализуя цели обнаружения средств эффективной фармакотерапии табачной зависимости, фармакологические усилия следует направить прежде всего на изучение возможностей способствования интегративным эндогенным регуляторным системам в достижении устойчивого гомеостатического равновесия — реализации достаточной (нейропсихофизиологической) устойчивости его организма. Подобные задачи представляются достижимыми исключительно в случае, если мы обеспечиваем необходимый покой для восстановления важнейшей (фундаментальной) регуляторной системы, задействующей как необходимые механизмы функционирования $\alpha_4\beta_2$ -Н ХР, так и активности ассоциированных дофаминэргических нейронов. Однако как раз это кардинальное условие и нарушается в случае применения никотинзаместительной терапии либо Н-холиномиметиков, или же средств, активирующих эффекты катехоламинов в мозговой ткани.

Поэтому в данном исследовании авторы обосновывают альтернативный подход, опираясь на прорывные открытия в иммунологии, а также на выдающиеся достижения отечественной науки, непосредственно обращаясь к теории функциональных систем П.К.Анохина [25], к концепции метасимпатической нервной системы А.Д.Ноздрачева [7], к теоретическим разработкам в области хиральности биологических субстанций В.А.Твердислова [5,17] и концепции «пространственного гомеостаза» О.И.Эпштейна [15].

Все это позволяет авторам, в целях обоснования и определения перспективных фармакологических подходов, рассчитывать на реализацию планов по обнаружению действительно эффективных средств для фармакотерапии никотиновой зависимости. Как демонстрируют результаты проведенного исследования, к последним следует относить:

1) фармакологическую активизацию (на период излечения от НЗ) функциональных возможностей метасимпатической нервной системы мозга; используя для этого три самостоятельных фармакодинамических подхода;

2) повышение интегрирующего потенциала систем высшей регуляции, задействующих серотонинэргические нейротрансмиттерные механизмы;

3) развитие современных иммунологических знаний и достижений, в перспективе их иммунофармакологического приложения; в первую очередь подразумевая использование возможностей иммунных интегративно-регуляторных воздействий на поддержание гомеостатической устойчивости организма.

Во всех выведенных фармакологических направлениях авторы выделяют два ключевых момента, подчеркивающих как существенное фармакодинамическое значение, так и многообещающие перспективы развития и применения: а) значение энантиомеров существующих ФС, в плане обнаружения и применения эффективных фармакотерапевтических средств, для терапии НЗ; б) подобное же универсальное значение имеет развитие фармакодинамических возможностей представителей инновационного класса релактивных препаратов (РАП), обладающих уникальной возможностью осуществления специфического регуляторного воздействия на конкретную биологическую структуру и функцию. В отношении к стереоизомерии лекарств, на основании выводов из исследований В.А.Твердислова и его школы, еще раз можно подчеркнуть, что хиральность биологических (соответственно, фармакологических) субстанций имеет фундаментальное значение для нормальной жизнедеятельности организма и его систем (и функций). Наконец, не менее важный момент, вытекающий из контекста и самой сути проводимой работы, заключается в себе непреложное условие, что подобные (интегративные) цели, безусловно, требуют постоянного и целенаправленного взаимодействия и сопряжения (в реализации новых направлений) усилий специалистов из многих областей, в первую очередь, экспертов по нормальной физиологии, биофизиков и биохимиков.

1. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives // JAMA. 2000. V.283(24). P.3244–3254.
2. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA.: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. 944 p. World Lung Foundation.
3. The Tobacco Atlas. 5 Edition. Atlanta, GA: Am. Cancer Soc; 2015. 58 p.

4. Balfour D. The neurobiology of tobacco dependence: A preclinical perspective on the role of dopamine projections to the nucleus // *Nicotine Tob Res.* 2004. V.6(6). P.899–912.
5. Твердислов В.А., Малышко Е.В., Ильченко С.А. и др. Периодическая система хиральных структур в молекулярной биологии // *Биофизика.* 2017. Т.62 (3). С.421–434.
6. Суборенков Д.А., Хруцкий К.С., Гудзь П.А. Физиологические и биохимические механизмы в поддержании гомеостаза как мишень для фармакологического воздействия // *Актуальные проблемы современной медицины: Сб. науч. статей: В.Новгород: НовГУ, 2019. С.122–126.*
7. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л.: Медицина, 1983. 296 с.
8. Ноздрачев А.Д. О структурно-функциональной организации вегетативной (автономной) нервной системы // *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* LXVI. 1980. №7. С.937–961.
9. Ноздрачев А.Д. и др. Некоторые метасимпатические механизмы поддержания постоянства и устойчивости внутренней среды позвоночных // *Физиологический журнал имени И.М. Сеченова.* 1994. Т.80. №9. С.2–12.
10. Ноздрачев А.Д., Сотников О.С. Метасимпатическая система мозга // *Доклады Академии наук.* 2006. Т.409. № 5. С.707–709.
11. McMahon L.R. Green tobacco sickness: mecamylamine, varenicline, and nicotine vaccine as clinical research tools and potential therapeutics // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019. V.12(3). P.189–195.
12. Bishara D., Harwood D., Sauer J., Taylor D.M. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people // *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017. V.32(6). P.650–656.
13. Gill W.D., Shelton H.W., Burgess K.C., Brown R.W. Effects of an adenosine A2a agonist on the rewarding associative properties of nicotine and neural plasticity in a rodent model of schizophrenia // *J Psychopharmacol.* 2020. V.34(1). P. 137–144.
14. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012. Т.154. №7. С.62–67.
15. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза // *Успехи физиологических наук.* 2013. Т.44. №3. С.54–76.
16. Mohammed Sh. and Yazeed B. Why are Antidepressant Drugs Effective Smoking Cessation Aids? // *Curr Neuropharmacol.* 2018. V.16(4). P. 426–437.
17. Твердислов В.А., Малышко Е.В. Хиральный дуализм как системный фактор иерархического структурообразования в молекулярно-биологической эволюции // *Сложность. Разум. Постнеклассика.* 2016. №1. С.78–83.
18. Prochaska J.J., Benowitz N.L. The past, present, and future of nicotine addiction therapy // *Annual review of medicine.* 2016. V.67. P.467–486. doi:10.1146/annurev-med-111314-033712
19. Rosecrans J.A., Young R. Discriminative Stimulus Properties of S(-)-Nicotine: "A Drug for All Seasons" // *Curr Top Behav Neurosci.* 2018. V.39. P. 51–94.
20. Zeigler D.F., Roque R., Clegg C.H. Construction of an enantiopure bivalent nicotine vaccine using synthetic peptides // *PLoS One.* 2017; 12(6). P.e0178835. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178835>.
21. Casella G., Caponnetto P., Polosa R. Therapeutic advances in the treatment of nicotine addiction: present and future // *Ther Adv Chronic Dis.* 2010. V.1(3). P.95–106.
22. Васильев А.Г., Чурилов Л.П., Трашков А.П., Утехин В.И. Эволюция иммунной системы и регуляторные эффекты антител // *Цитология.* 2018. Т.60. №2. С.71–80.
23. Эпштейн О.И., Сергеева С.А., Дугина Ю.Л. и др. Экспериментальная и клиническая фармакология препаратов сверхмалых доз антител // *Вестник Международной академии наук. Русская секция.* 2008. №1. С.11–17.
24. Хейфец И.А., Воробьева Т.М. Веселовская Е.В. и др. Экспериментальное исследование эффективности препарата "Бризантин" в модели никотиновой зависимости // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012. №9. С.322–325.
25. Анохин П.К. Философские аспекты теории функциональных систем: Избр. труды. М.: Наука, 1978. 399 с.

References

1. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guidelines Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. *JAMA,* 2000, pp.3244–3254.
2. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking – 50 years of progress. Rep. Surgeon General, US Dep. Health Hum. Serv., Cent. Disease Control Prev., Natl. Cent. Chronic Disease Prev. Health Promot., Off. Smoking Health; Atlanta, GA, 2014.
3. World Lung Foundation. The Tobacco Atlas. 5 Atlanta, GA: Am. Cancer Soc., 2015.
4. Balfour D. The neurobiology of tobacco dependence: A preclinical perspective on the role of dopamine projections to the nucleus. *Nicotine Tob Res.,* 2004, vol.6(6), pp. 899–912.
5. Tverdislov V.A., Malyskko E.V., Il'chenko S.A. i dr. Periodicheskaya sistema khiral'nykh struktur v molekulyarnoy biologii [Periodical system of chiral structures in molecular biology]. *Biofizika,* 2017, vol.62 (3), pp.421–434.
6. Suborenkov D.A., Khrutskiy K.S., Gud'z' P.A. Fiziologicheskie i biokhimiicheskie mekhanizmy v podderzhanii gomeostaza kak mishen' dlya farmakologicheskogo vozdeystviya [Physiological and biochemical mechanisms in maintaining homeostasis as a target for pharmacological impact]. Coll. of papers "Aktual'nye problemy sovremennoy meditsiny". Velikiy Novgorod, NovSU Publ., 2019, pp.122–126.
7. Nozdrachev A.D. Fiziologiya vegetativnoy nervnoy sistemy [Physiology of the autonomic nervous system]. Leningrad, Meditsina Publ., 1983. 296 p.
8. Nozdrachev A.D. O strukturno-funktsional'noy organizatsii vegetativnoy (avtonomnoy) nervnoy sistemy [On structural and functional organization of the autonomic nervous system]. *Fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova,* LXVI, 1980, no.7, pp.937–961.
9. Nozdrachev A.D. i dr. Nekotorye metasimpaticheskie mekhanizmy podderzhaniya postoyanstva i ustoychivosti vnutrenney sredy pozvonochnykh [The metasympathetic mechanisms supporting the constancy and stability of the internal environment in vertebrates]. *Fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova,* 1994, vol.80, no.9, pp.2–12.
10. Nozdrachev A.D., Sotnikov O.S. Metasimpaticheskaya sistema mozga [Metasympathetic system of the brain]. *Doklady Akademii nauk,* 2006, vol.409, no.5, pp.707–709.
11. McMahon L.R. Green tobacco sickness: mecamylamine, varenicline, and nicotine vaccine as clinical research tools and potential therapeutics. *Expert Rev Clin Pharmacol.,* 2019, pp.189–195.
12. Bishara D., Harwood D., Sauer J., Taylor D.M. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *Int J Geriatr Psychiatry,* 2017, pp.650–656.
13. Gill W.D., Shelton H.W., Burgess K.C., Brown R.W. Effects of an adenosine A2a agonist on the rewarding associative properties of nicotine and neural plasticity in a rodent model of schizophrenia. *J Psychopharmacol.,* 2020, pp.137–144.
14. E'pshteyn O.I. Reliz-aktivnost' – ot fenomena do sozdaniya novy'kh lekarstvenny'kh sredstv [Release activity: from a phenomenon to the creation of new medicines]. *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i medicziny'*, 2012, vol.154, no.7, pp.62–67.
15. E'pshteyn O.I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza «prostranstvennogo» gomeostaza [Phenomenon of release activity and hypothesis of 'Spatial' homeostasis]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk,* 2013, vol.44, no.3, pp.54–76.
16. Mohammed Sh. and Yazeed B. Why are Antidepressant Drugs Effective Smoking Cessation Aids? *Curr Neuropharmacol.,* 2018, pp.426–437.
17. Tverdislov V.A., Maly'shko E.V. Khiral'ny'j dualizm kak sistemny'j faktor ierarkhicheskogo strukturoobrazovaniya v molekulyarno-biologicheskoy e'voluyuczii [Chiral dualism as a system factor of the hierarchical structure formation in molecular-biological evolution]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika,* 2016, no.1, pp.78–83.
18. Prochaska, J.J., & Benowitz, N.L. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annual review of medicine,* 2016, pp.467–486. doi:10.1146/annurev-med-111314-033712.

19. Rosecrans J.A., Young R. Discriminative Stimulus Properties of S(-)-Nicotine: "A Drug for All Seasons". *Curr Top Behav Neurosci.*, 2018, pp.51–94.
20. Zeigler DF, Roque R, Clegg CH. Construction of an enantiopure bivalent nicotine vaccine using synthetic peptides. *PLoS One*, 2017, no.12(6). P.e0178835. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178835>.
21. Casella G., Caponnetto P., Polosa R. Therapeutic advances in the treatment of nicotine addiction: present and future. *Ther Adv Chronic Dis.*, 2010, vol.1(3), pp. 95–106.
22. Vasil'ev A.G., Churilov L.P., Trashkov A.P., Utekhin V.I. Evolyutsiya immunnoy sistemy i regulyatornye efekty antitel [Evolution of the immune system and regulatory effects of antibodies]. *Tsitologiya*, 2018, vol.60, no.2, pp.71–80.
23. Epshteyn O.I., Sergeeva S.A., Dugina Yu.L. i dr. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya preparatov sverkhmal'nykh doz antitel [Experimental and clinical pharmacology of ultra-low doses of antibodies]. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk. Russkaya sektsiya*, 2008, no.1, p.11-17.
24. Kheyfets I.A., Vorob'eva T.M. Veselovskaya E.V. i dr. Eksperimental'noe issledovanie effektivnosti preparata "Brisantin" v modeli nikotinovoy zavisimosti [Experimental study of the effectiveness of the drug 'Brisantin' in the model of nicotine dependence]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2012, no.9, pp.322–325.
25. Anokhin P.K. Filosofskie aspekty teorii funktsional'nykh sistem: Izbrannye trudy [Philosophical aspects of the theory of functional systems: Selected works]. Moscow, Nauka Publ., 1978. 399 p.