

Тютюнопаління: патогенетичні механізми, можливості медикаментозної корекції (Огляд літератури)

Л.С. Бабінець, З.Я. Онуфрик

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Епідемія тютюнопаління – одна з найбільших загроз здоров'ю людства, оскільки вона є провідною причиною смерті у всьому світі, а також багатьох захворювань, яких можна було б запобігти. Хвороби, пов'язані з курінням, включають серцево-судинні захворювання, атеросклероз, цукровий діабет 2-го типу, хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, рак, остеопороз та інші. Метою дослідження був аналіз відомостей щодо патогенетичних механізмів впливу тютюнопаління і методів його медикаментозної корекції Серед 4 тис. хімічних речовин, ідентифікованих у тютюновому димі, нікотин є основною діючою речовиною тютюнових виробів. Він є високотоксичним і потенційно смертельним.

Нікотин впливає на численні системи, включаючи неврологічну, нервово-м'язову, серцево-судинну, дихальну, імунологічну і травну. Тому нікотиновмісні препарати зменшують симптоми відміни нікотину у звичайних курців, які утримуються від куріння. Наявність різних типів нікотинових ацетилхолінових рецепторів, регуляція та десенсибілізація впливають на ці складні фізіологічні ефекти. Замісні нікотинові препарати містять чистий нікотин з метою зменшення схильності пацієнта до споживання тютюну, фізіологічних і психомоторних абстинентних симптомів. Вони підвищують рівень нікотину в крові, завдяки чому полегшують перехід від куріння сигарет до повного утримання. Курці можуть кинути курити, не застосовуючи нікотиновмісні препарати, але більшість з тих, хто намагається, не досягають успіху з першої спроби. Замісні нікотинові препарати впливають лише на фізичну залежність.

Нікотин є головним фактором, що відповідає за залежність від куріння сигарет, а його швидкість всмоктування та надходження в мозок вважаються ключовими факторами, що відповідають за високий потенціал зловживання цим препаратом. Перевагою нікотиновмісних препаратів є незалежність пацієнта від способу введення, визначення абстиненції, тривалості лікування, рівня допоміжної консультації, місця лікування (лікарня, амбулаторія чи група підтримки), а також фіксованого, змінного чи зменшеного використання доз. Існує ціла низка нікотиновмісних препаратів у різних формах, які ефективно сприяють відмові від куріння у дорослих.

Ключові слова: тютюнопаління, нікотин, нікотиновмісні препарати, нікотиновий пластир, відмова від куріння.

Smoking: pathogenetic mechanisms, possibilities of medical correction (Literature review)

L.S. Babinets, Z.Ya. Onufryk

The smoking epidemic is one of the greatest threats to human health, as it is the leading cause of death worldwide, as well as many preventable diseases. Diseases associated with smoking include cardiovascular disease, atherosclerosis, type 2 diabetes, chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, osteoporosis and others.

The aim is to analyze information on the pathogenetic mechanisms of tobacco exposure and methods of its drug correction.

Among the 4,000 chemicals identified in tobacco smoke, nicotine is the main active ingredient in tobacco products. It is highly toxic and potentially lethal. Nicotine affects many systems, including the neurological, neuromuscular, cardiovascular, respiratory, immunological and gastrointestinal systems. Therefore, nicotine-containing drugs reduce the symptoms of nicotine withdrawal in regular smokers who abstain from smoking. The presence of different types of nicotinic acetylcholine receptors, their regulation and desensitization affect these complex physiological effects.

Nicotine replacement drugs contain pure nicotine, in order to reduce the patient's propensity to use tobacco, physiological and psychomotor withdrawal symptoms. They increase the level of nicotine in the blood, thus facilitating the transition from cigarette smoking to complete abstinence. Smokers can quit without using nicotine-containing drugs, but most those who try do not succeed on the first try. Nicotine replacement drugs only affect physical dependence.

Nicotine is the main factor responsible for dependence on cigarette smoking, and its rate of absorption and entry into the brain are considered key factors responsible for the high potential for abuse of this drug. The advantage of nicotine-containing drugs is the patient's independence from the method of administration, determination of abstinence, duration of treatment, level of supportive counseling, place of treatment (hospital, clinic or support group), as well as fixed, variable or reduced doses. There are a number of nicotine-containing drugs in various forms that effectively promote smoking cessation in adults.

Keywords: smoking, nicotine, nicotine-containing drugs, nicotine patch, smoking cessation.

Табакокурение: патогенетические механизмы, возможности медикаментозной коррекции (Обзор литературы)

Л.С. Бабинец, З.Я. Онуфрик

Эпидемия табакокурения – одна из наибольших угроз здоровью человечества, поскольку она является ведущей причиной смерти во всем мире, а также многих заболеваний, которые можно было бы предотвратить. Болезни, связанные с курением, включают сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, хронический панкреатит, хроническое обструктивное заболевание легких, рак, остеопороз и другие.

Целью исследования был анализ сведений о патогенетических механизмах влияния табакокурения и методах его медикаментозной коррекции. Среди 4 тыс. химических веществ, идентифицированных в табачном дыме, никотин является основным действующим веществом табачных изделий. Он высокотоксичен и потенциально смертелен.

Никотин влияет на многочисленные системы, включая неврологическую, нервно-мышечную, сердечно-сосудистую, дыхательную, иммунологическую и пищеварительную. Поэтому никотиносодержащие препараты уменьшают симптомы отмены никотина у обычных

курильщиків, которые воздерживаются от курения. Наличие различных типов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, регуляция и десенсibilизация влияют на эти сложные физиологические эффекты.

Заместительные никотиновые препараты содержат чистый никотин с целью уменьшения склонности пациента к потреблению табака, физиологических и психомоторных абстинентных симптомов. Они повышают уровень никотина в крови, благодаря чему облегчают переход от курения сигарет до полного отказа от курения. Курильщики могут бросить курить, не применяя никотиносодержащие препараты, но большинство тех, кто пытается, не достигают успеха с первой попытки. Замещающие никотиновые препараты воздействуют только на физическую зависимость.

Никотин является главным фактором, который отвечает за зависимость от курения сигарет, а его скорость всасывания и поступления в мозг считаются ключевыми факторами, отвечающими за высокий потенциал злоупотребления этим препаратом. Преимуществом никотиносодержащих препаратов является независимость пациента от способа введения, определения абстиненции, продолжительности лечения, уровня вспомогательной консультации, места лечения (больница, амбулатория или группа поддержки), а также фиксированного, переменного или уменьшенного использования доз. Целый ряд никотиносодержащих препаратов выпускают в различных формах, которые эффективно способствуют отказу от курения у взрослых.

Ключевые слова: табакокурение, никотин, никотиносодержащие препараты, никотиновый пластырь, отказ от курения.

Епідемія тютюнопаління – одна з найбільших загроз здоров'ю людства, оскільки вона є провідною причиною смерті у всьому світі, а також багатьох захворювань, яких можна було б запобігти [8, 35].

Хвороби, пов'язані з курінням, включають серцево-судинні захворювання, атеросклероз, цукровий діабет 2-го типу, хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, рак, остеопороз та інші [2, 14, 19].

Важливою проблемою охорони здоров'я нації вважається поширеність тютюнопаління не тільки серед чоловіків, але й серед жінок [15]. Воно є ризиком виникнення таких захворювань, як рак шийки матки, передчасна менопауза, передчасні пологи, аномальний ріст плода, низька маса тіла при народженні, викидні, а також збільшує ризик загибелі плода [17, 34].

Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила, що кожна десята смерть у всьому світі спричинена вживанням тютюну, що вживання тютюну є причиною 7 млн смертей щороку, незважаючи на те, що була впроваджена політика боротьби із сигаретами, а поширеність куріння зменшилась у багатьох країнах [8, 34].

Метою дослідження був аналіз відомостей про патогенетичні механізми впливу тютюнопаління і методів його медикаментозної корекції.

Серед 4 тис. хімічних речовин, ідентифікованих у тютюновому димі, нікотин є основною діючою речовиною тютюнових виробів. Він є високотоксичним і потенційно смертельним [8].

Нікотин – це невелика молекула ($C_{10}H_{14}N_2$), що позначається його хімічною назвою, 3-(1-метил-2-піролідиніл) піридин. Він містить піридин і піролідінове кільце, обидва несуть третинний амін. Середній вміст нікотину в сигареті становить 10 мг, лише 10% з яких потрапляє в системний кровообіг, що призводить до пікових концентрацій у плазмі – 300–500 нМ. Кількість нікотину, що зв'язується з білками плазми, є незначною (5%). Період його напіввиведення становить близько 2 год, більша частина нікотину метаболізується до котиніну за допомогою ізоферменту цитохрому P450. Нікотин всмоктується переважно через слизову оболонку щік. Препарат метаболізується печінкою, легенями та нирками, і близько 10% виводиться через сечу без будь-яких змін [1, 8, 10].

Нікотин із тютюнового диму потрапляє в кровообіг через легені. Накопичення його в мозку починається приблизно через 7 с після вдиху. Нікотин зв'язується з відповідними рецепторами, що призводить до викиду адреналіну та дофаміну. Це покращує настрій і стимулює активність. Оскільки нікотин є головним фактором, що відповідає за залежність від куріння сигарет, то його швидкість всмоктування та надходження в мозок вважаються ключовими факторами, що відповідають за високий потенціал зловживання цим препаратом [11, 29, 32]. Нікотин викликає задоволення та зменшує стрес і тривогу. Курці використовують нікотин для покращення свого настрою, заспокоєння, а також для кращої концентрації уваги. Коли людина, залежна від нікотину, перестає курити, вона відчуває неприємні симптоми відміни. Ці симптоми включають пригнічений настрій, дратівливість, занепокоєння та неспокій [2, 20, 22].

Нікотин діє шляхом стимуляції нервових нікотинних ацетилхолинових рецепторів у вентральній тементальній ділянці мозку. Стимуляція цих рецепторів також призводить до активації центральної, периферичної нервової системи та нейрональних клітин. Це спричиняє вивільнення дофаміну в прилеглому ядрі перетинки [25, 28]. Отже, вплив нікотину впливає на численні системи, включаючи неврологічну, нервово-м'язову, серцево-судинну, дихальну, імунологічну та травну [2, 27]. Тому нікотиновмісні препарати зменшують симптоми відміни нікотину у звичайних курців, які утримуються від куріння. Наявність різних типів нікотинних ацетилхолинових рецепторів, регуляція та десенсibilизація їх впливає на ці складні фізіологічні ефекти [13, 24].

Забезпечення доступу та заохочення до використання ефективних засобів припинення куріння значно збільшує ймовірність успішної відмови від тютюну. Курці, у яких спостерігається високий ступінь нікотинової залежності, стикаються з підвищеними труднощами щодо зменшення або відмови від тютюнопаління [7].

Сьогодні доступні різні фармакологічні препарати, що полегшують симптоми відміни, але найчастіше застосовується замісна нікотинна терапія [13]. Замісні нікотинні препарати містять чистий нікотин з метою зменшення схильності пацієнта до споживання тютюну, фізіологічних і психомоторних абстинентних симптомів [26]. Вони підвищують рівень нікотину в крові, завдяки чому полегшують перехід від куріння сигарет до повного утримання [12]. Курці можуть кинути палити, не застосовуючи нікотиновмісні препарати, але більшість з тих, хто намагаються, не досягають успіху з першої спроби. Замісні нікотинні препарати впливають лише на фізичну залежність [31].

Відносно перевагою нікотиновмісних препаратів є незалежність пацієнта від способу введення, визначення абстиненції, тривалості лікування, рівня допоміжної консультації, місця лікування (лікарня, амбулаторія чи група підтримки), а також фіксованого, змінного чи зменшеного використання доз [12, 16].

Нікотиновмісні препарати випускаються у декількох формах:

- жувальна гумка,
- трансдермальний пластырь,
- назальний спрей,
- пероральний інгалятор,
- таблетки.

Трансдермальний пластырь – це форма повільного, пролонгованого вивільнення дози нікотину. Інші продукти такі, як жувальна гумка, назальний спрей, пероральний інгалятор і таблетки, є лікарськими формами швидкого вивільнення нікотину. Усі ці препарати мають різний рівень ефективності та різну швидкість всмоктування нікотину. Вони більш ефективні, коли пацієнт паралельно отримує консультації щодо припинення куріння [8, 12, 16].

Отже, розглянемо декілька варіантів нікотиновмісних препаратів. Жувальна гумка виготовляється у дозі 2 мг та 4 мг. Дослідження продемонстрували, що жувальна гумка по

4 мг має більший показник успішності завершення куріння, ніж така по 2 мг. Кількість дозування зменшується поступово на день через кілька тижнів або місяців використання. Її призначають протягом 6–12 тиж, максимум – протягом 6 міс. Через 2–3 міс час жування зменшується, або жуйка ділиться на невеликі шматочки [5, 21]. Всмоктування відбувається через слизову оболонку щік та рота. Її періодично жують і тримають у роті, поки смак не стане сильним (приблизно 30 хв).

Пацієнтам рекомендується утримуватися від вживання кислих напоїв, таких, як газувана вода, кава та пиво, принаймні протягом 15 хв як до, так і після вживання препарату, оскільки вони знижують всмоктування нікотину. Їх слід обережно вживати пацієнтам із захворюваннями скронево-нижньощелепних суглобів і користувачам протезів. Нікотинова гумка має певний недолік – не всім подобається її смак [3, 5, 33].

Нікотинний пластир – це трансдермальний пластир, який простий у використанні та призводить до повільного вивільнення нікотину. Він доступний у дозі 10, 15 та 25 мг дози пластиру (який можна носити протягом 16 год) та пластир із дозами 7, 14 та 21 мг (можна носити протягом 24 год). Пацієнти можуть розміщувати пластир на чистій і неушкодженій шкірі один раз вранці. Пластир на 16 год слід знімати перед сном, а пластир на 24 год – на наступний ранок. При цьому концентрація нікотину в плазмі підвищується протягом дня [6, 18, 23].

Замісна терапія нікотинном у різних формах набуває широкого застосування. Однак є певні деталі, котрі слід врахувати. Варто попередньо перевіряти рівень глюкози у хворих на цукровий діабет. Нікотинні препарати слід обережно призначати жінкам, що годують груддю, і пацієнтам із порушеннями психічного здоров'я. Вони протипоказані пацієнтам з наявною гіперчутливістю до нікотину або до будь-яких компонентів препарату. Також не рекомендуються курцям, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда (протягом останніх 3 міс), мають нестабільну або прогресуючу стенокардію, стенокардію Принцметала, тяжку аритмію серця та гострий інсульт. Також можуть спостерігатися такі побічні ефекти, як підвищення слиновиділення, явища дискомфорту, гикавка, нудота, блювання, печія, розлади травлення, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини і горла, біль у ділянці

жувальних м'язів, головний біль, дратівливість, агресія, дисфорія, депресивний настрій, неспокій, погана концентрація уваги, підвищений апетит, безсоння, подразнення шкіри та інші [4, 8, 9, 23, 30].

У науковій літературі наявні достатньо вагомі докази того, що є ціла низка нікотиннісних препаратів у різних формах, які ефективно сприяють відмові від куріння у дорослих. Подальші дослідження повинні зосередитись на порівнянні ефективності та безпеки фармпрепаратів у поєднанні з іншими методиками. Надзвичайно ефективною і перспективною у цьому сенсі вбачається рефлексотерапевтична методика лікування тютюнопаління у пацієнтів з різними соматичними захворюваннями, зокрема при хронічному панкреатиті.

ВИСНОВКИ

1. Епідемія тютюнопаління – одна з найбільших загроз здоров'ю людства, оскільки вона є провідною причиною смерті у всьому світі, а також багатьох захворювань, яких можна було б запобігти. Хвороби, пов'язані з курінням, включають серцево-судинні захворювання, атеросклероз, цукровий діабет 2-го типу, хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, рак, остеопороз та інші.

2. Нікотин є головним фактором, що відповідає за залежність від куріння сигарет, а його швидкість всмоктування та надходження в мозок вважаються ключовими факторами, що відповідають за високий потенціал зловживання цим препаратом.

3. Перевагою нікотиннісних препаратів є незалежність пацієнта від способу введення, визначення абстиненції, тривалості лікування, рівня допоміжної консультації, місця лікування (лікарня, амбулаторія чи група підтримки), а також фіксованого, змінного чи зменшеного використання доз.

4. Є ціла низка нікотиннісних препаратів у різних формах, які ефективно сприяють відмові від куріння.

У перспективі подальших досліджень – порівняння ефективності та безпеки фармпрепаратів у поєднанні з іншими методиками, зокрема рефлексотерапевтичної методики лікування тютюнопаління у пацієнтів з різними соматичними захворюваннями, наприклад, при хронічному панкреатиті.

Відомості про авторів

Бабінець Лілія Степанівна – Кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46023, м. Тернопіль, вул. Купчинського, 14; тел.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>

Онуфрик Зореслава Ярославівна – Кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46023, м. Тернопіль, вул. Купчинського, 14; тел.: (097) 179-24-02

Information about the author

Babinets Liliia S. – Department of Primary Health Care and General Practice-Family Medicine of Ternopil National Medical University by I.Ya. Gorbachevsky of Ministry Health of Ukraine, 46023, Ternopil, 14 Kupchynskogo Str.; tel.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>

Onufryk Zoreslava Ya. – Department of Primary Health Care and General Practice-Family Medicine of Ternopil National Medical University by I.Ya. Gorbachevsky of Ministry Health of Ukraine, 46023, Ternopil, 14 Kupchynskogo Str.; tel.: (097) 179-24-02

Сведения об авторах

Бабинец Лилия Степановна – Кафедра первичной медико-санитарной помощи и общей практики-семейной медицины Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, 46023, г. Тернополь, ул. Купчинского, 14; тел.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>

Онуфрик Зореслава Ярославовна – Кафедра первичной медико-санитарной помощи и общей практики-семейной медицины Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, 46023, г. Тернополь, ул. Купчинского, 14; тел.: (097) 179-24-02

ПОСИЛАННЯ

1. Aquilina, N.J., Havel, C.M., Cheung, P., Harrison, R.M., Ho, K.F., Benowitz, N.L., & Jacob III, P. Ubiquitous atmospheric contamination by tobacco smoke: Nicotine and a new marker for tobacco smoke-derived particulate matter, nicotelline. *Environment International*. 2021;150:106417.
2. Aslam, M., Jagtap, N., Karyampudi, A., Talukdar, R., & Reddy, D. N. Risk factors for development of endocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2021;21(1):15-20.
3. Berridge, V., Hall, W., Taylor, S., Gartner, C., & Morphet, K. A first pass, using pre history and contemporary history, at understanding why Australia and England have such different policies towards electronic nicotine delivery systems. 2021. 1970s–c. 2018. *Addiction*.
4. Bird, D., & Ravindra, N.M. Transdermal drug delivery and patches-An overview. *Medical Devices & Sensors*. 2020;3(6):e10069.
5. Budakoti, A., Choudhary, A., Sultana, F., Kaushal, P., Naryal, R., & Burgus, M.G. Evaluation Of Prevalence And Incidence Of Smokeless And Smoking Form Of Tobacco With Correlation With Fagerstrom Nicotine Dependence Test And NRT Therapy-A Cross-Sectional Survey. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2021;7(7):6904-15.
6. Cunningham, J.A., Leatherdale, S.T., Chaiton, M., Tyndale, R., Schell, C., & Godinho, A. Offering nicotine patches to all households in a community with high smoking rates: Pilot test of a population-based approach to promote tobacco cessation. *International Journal of Population Data Science*. 2021;6(1).
7. Devi, R.E., Barman, D., Sinha, S., Hazarika, S.J., & Das, S. Nicotine replacement therapy: A friend or foe. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(6):2615.
8. 10. Dusautoir, R., Zarcone, G., Verrielle, M., Garçon, G., Fronval, I., Beauval, N., ... & Anthsrieu, S. Comparison of the chemical composition of aerosols from heated tobacco products, electronic cigarettes and tobacco cigarettes and their toxic impacts on the human bronchial epithelial BEAS-2B cells. *Journal of Hazardous Materials*. 2021;401:123417.
9. 11. Emgenbroich, M., Wauer, G., Linn, M., Böhm, R., Schmitz, C., Kaufmann, R., ... & Schlüter, A. US patent application. 2021;16:979,575 .
10. 12. Graves, B.M., Johnson, T.J., Nishida, R.T., Dias, R.P., Savareear, B., Harynuk, J.J., ... & Boies, A. M. Comprehensive characterization of mainstream marijuana and tobacco smoke. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-12.
11. 13. Gubner, N.R., & Benowitz, N.L. *Neurobiology of Nicotine and Tobacco*. The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Substance Use Disorder Treatment, 2021. 265.
12. 14. Hansson A, Rasmussen T, Perfekt R, Hall E, Kraiczi H. Effect of nicotine 6mg gum on urges to smoke, a randomized clinical trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019 Nov 21;20(1):69. DOI: 10.1186/s40360-019-0368-9. PMID: 31753009; PMCID: PMC6873734.
13. 15. Haokip, H.R., Kumar, R., Rawat, V.S., & Sharma, S.K. Efficacy of standard nicotine replacement therapy (NRT) versus video-assisted nurse-led NRT on tobacco cessation: A randomized controlled pilot trial. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 2021;9:141-6.
14. 16. Hashimoto, H., Maruhashi, T., Yamaji, T., Harada, T., Han, Y., Takaeko, Y., ... & Higashi, Y. Smoking status and endothelial function in Japanese men. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-8.
15. 17. Jafari, A., Rajabi, A., Gholian-Aval, M., Peyman, N., Mahdizadeh, M., & Tehrani, H. National, regional, and global prevalence of cigarette smoking among women/females in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2021;26(1):1-13.
16. 18. Kamala, K. A., Sankethguddad, S., & Sujith, S.G. An update on nicotine replacement therapy. *Journal of Oral Research and Review*. 2019;11(1):41.
17. 19. Karadag, B., Da li, E., & Yildiz, F. Preventing tobacco use and exposure to second-hand tobacco smoke in pregnancy. *Supporting Tobacco Cessation (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society. 2021. 273-86 p.
18. 20. Lei, L., & Liu, F. Medicaid coverage and use of nicotine replacement treatment. *Economics & Human Biology*. 2021;40:100938.
19. 21. Levin, M.G., Klarin, D., Assimes, T.L., Freiberg, M.S., Ingelsson, E., Lynch, J., ... & Damrauer, S.M. Genetics of Smoking and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study. *JAMA network open*. 2021;4(1):e2034461-e2034461.
20. 22. Liakoni, E., & Benowitz, N.L. Evidence of the effectiveness and safety of first-line smoking cessation pharmacotherapy. *Supporting Tobacco Cessation (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society. 2021. 97-117 p.
21. 23. Liu, J., Wang, J., Vansickel, A., Edmiston, J., Graff, D., & Sarkar, M. Characterization of the Abuse Potential in Adult Smokers of a Novel Oral Tobacco Product Relative to Combustible Cigarettes and Nicotine Polacrilex Gum. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2021.
22. 24. Lyall, V., Guy, J., Egert, S., Pokino, L.A., Rogers, L., & Askew, D. "They Were Willing to Work with Me and Not Pressure Me": A Qualitative Investigation into the Features of Value of a Smoking Cessation in Pregnancy Program for Aboriginal and Torres Strait Islander Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(1):49.
23. 25. Mathis, C., Smart, D.J., Xia, W., Phillips, B.W., Peitsch, M.C., Szostak, J., ... & Luettich, K. Residual Risk of Nicotine. In *Toxicological Evaluation of Electronic Nicotine Delivery Products*, 2021. 513-87 pp. Academic Press.
24. 27. Nourse Jr, J.B., Harshafi, G., Marom, A., Karmi, A., Ben-Ami, H.C., Caldwell, K.A., ... & Treinin, M. Conserved nicotine-activated neuroprotective pathways involve mitochondrial stress. *iScience*, 2021. 102140.
25. 28. Palmer, R.H., Benca-Bachman, C.E., Huggett, S.B., Bubier, J.A., McGeary, J.E., Ramgiri, N., ... & Chesler, E.J. Multi-omic and multi-species meta-analyses of nicotine consumption. *Translational Psychiatry*. 2021;11(1):1-10.
26. 29. Panda, A., Sharma, P.K., Shivakumar, H.N., Repka, M.A., & Murthy, S. N. Nicotine loaded dissolving microneedles for nicotine replacement therapy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;61:102300.
27. 30. Park, S., Han, K., Lee, S., Kim, Y., Lee, Y., Kang, M.W., ... & Kim, D.K. Smoking, development of or recovery from metabolic syndrome, and major adverse cardiovascular events: A nationwide population-based cohort study including 6 million people. *Plos one*. 2021;16(1):e0241623.
28. 31. Pogun, S., & Arman, A.R. Understanding nicotine addiction and the health effects of nicotine use. *Supporting Tobacco Cessation (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2021. 18-32 p.
29. 32. Shaik, F.B., Nagajothi, G., Swarnalatha, K., Kumar, C.S., Rajendra, W., & Maddu, N. Correlation between smokeless tobacco (Gutkha) and biomarkers of oxidative stress in plasma with cardiovascular effects. *Heliyon*. 2021;7(2):e05487.
30. 33. Smaily, H., Khalaf, M., Melkane, A. E., Helou, D., Richa, T., Khoury, C., ... & Matar, N. Smoking cessation intervention for patients with head and neck cancer: A prospective randomized controlled trial. *American Journal of Otolaryngology*. 2021;42(1):102832.
31. 34. Snell, M., Harless, D., Shin, S., Cunningham, P., & Barnes, A. A longitudinal assessment of nicotine dependence, mental health, and attempts to quit Smoking: Evidence from waves 1–4 of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study. *Addictive Behaviors*. 2021;115:106787.
32. 35. Thomas, R., Parker, L.S., & Shiffman, S. The ethics of tobacco harm reduction: An analysis of e-cigarette availability from the perspectives of utilitarianism, bioethics, and public health ethics. *Nicotine and Tobacco Research*. 2021;23(1):3-8.
33. 36. Williams, J.M., & Chaguturu, V. *Treatment of Tobacco-Related Disorders*. The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Substance Use Disorder Treatment, 2021. 279 p.
34. 37. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. Geneva: World Health Organization, 2011.
35. 38. Samotieikina, A.A., & Popova, T.M. Influence of smoking type on vascular endothelium (Doctoral dissertation) (2021).

Стаття надійшла до редакції 08.02.2021. – Дата першого рішення 11.02.2021. – Стаття подана до друку 24.03.2021